

Chemical Abstracts

Published by the
American Chemical Society

Volume 79

October 1—October 15

(Abstracts 73367-92602)

1973

CHABA_s



THE OHIO STATE UNIVERSITY
COLUMBUS, OHIO 43210

BEST AVAILABLE COPY

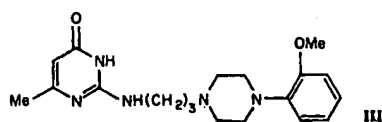
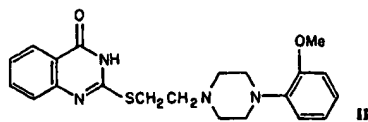
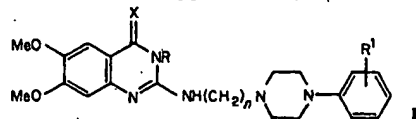
BLANK PAGE

III
H, R¹
s. ino-

imone.
Ltd.)
0,960,
CA 78:
thesis.

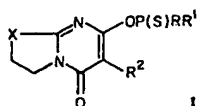
Ac₂CH₃ to give 52% I (R = CN, R¹ = R² = Me, R³ = H). Data are reported for the tranquilizing, inotropic, contraceptive, antiinflammatory, hypotensive, anticoagulant, immunosuppressant, coronary dilator, antihistaminic, antiemetic, antitumor, and muscle relaxant activities of I.

78841a Basically substituted 4-pyrimidinone derivatives. Amschler, Hermann; Krastinat, Walter (Byk-Gulden Lomberg Chemische Fabrik G.m.b.H.) Ger. Offen. 2,258,561 (Cl. C 07d), 20 Jun 1973, Lux. Appl. 64,387, 02 Dec 1971; 99 pp.



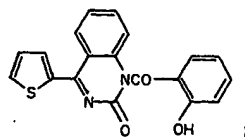
Antihypertensive pyrimidinones such as I (R = H, Ph; R¹ = H, 2-OMe, 3-Me; X = O, S; n = 2-4), II, and III (67 compds.) were prepd. Thus I (R = Ph, R¹ = 2-OMe, X = O, n = 3) was obtained in 72% yield by treating 2-chloro-3-phenyl-6,7-dimethoxy-4(3H)quinazolinone with 1-(3-aminopropyl)-4-(2-methoxyphenyl)piperazine.

78842b Insecticidal organophosphorus derivatives. Perronet, Jacques; Poittevin, Andre (Roussel-UCLAF) Ger. Offen. 2,245,386 (Cl. C 07fd, A 01n), 22 Mar 1973, Fr. Appl. 71 33,434, 16 Sep 1971; 33 pp. The pyrimidinyl thiophosphates I (X =



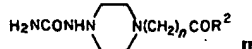
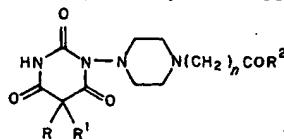
CH₂, R = OEt, R¹ = OMe, OEt, OCH₂CH₂OEt, NHMe, NMe₂, NHCHMe₂, R = R¹ = OMe, OCHMe₂, OPr, OBU, R² = H; X = CH₂, R = R¹ = OEt, R² = Br, Me, SET; X = S, CH₂CH₂, R = R¹ = OMe, OEt, R² = H; X = (CH₂)_n, R = R¹ = OMe, OEt, OCHMe₂, R² = H; X = CH₂S, R = R¹ = OEt, R² = H) were prepd. by treating the pyrimidinol with ClP(S)RR¹. I (X = CH₂, R = R¹ = OEt, OMe, R² = H) are insecticidal, e.g. against *Aphis fabae* at 5 γ.

78843c Salicylic derivatives of quinazolinone. Aires, Robert Fr. Demande 2,146,950 (Cl. A 61k, C 07d), 13 Apr 1973, Appl. 71 27,570, 28 Jul 1971; 9 pp. The quinazolinone deriv.



I was prepd. by treating the Na deriv. of 4-(2-thienyl)-2-quinazolinone with o-HOC₆H₄COCl.

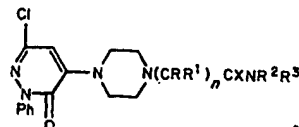
78844d Analgesic and hypotensive N-piperazinobarbituric acids. Furan, Claude; Turin, Michel; Rayaud, Guy; Sergeant, Micheline (Delalande S. A.) Fr. Demande 2,152,441 (Cl. A 61K, C 07d), 01 May 1973; Appl. 71 33,237, 15 Sep 1971; 10 pp.



The barbituric acids (I; R = H, Et; R¹ = H, Ph, Me; R² = pyrrolidinyl, Me₂CHNH, morpholino, Me₂N; n = 1; n = 0, R² = cyclohexyloxy), were prepd. by cycloaddn. of II with EtO₂CCRR¹CO₂Et. Thus, 243 g KNCO was treated with 382 g 1-amino-4-[(pyrrolidinylcarbonyl)methyl]piperazine in aq. HOAc to give 65% II (R² = pyrrolidinyl) (III). III was treated with (EtO₂CH₂)₂ to give 62% I (R = R¹ = H; R² = pyrrolidinyl). I at 100 mg/kg gave 50-70% analgesia against i.p. HOAc in rats and at 0.5-2 mg/kg i.v. gave 25-50% reductn. in arterial pressure.

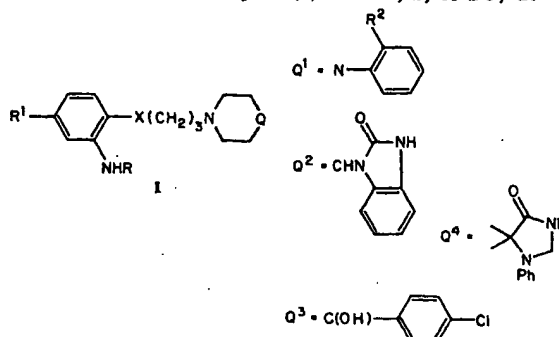
78845e N'-Substituted-N-(2-phenyl-3-pyridazin-4-yl)piperazines. Ferlux Fr. Demande 2,150,590 (Cl. A 61k, C 07d), 18 May 1973, Appl. 71 31,118, 27 Aug 1971; 21 pp. Pyridazinyl-

piperazines I (R and R¹ = H, Me; R² = R³ = H, Et; R⁴ = H, R⁵ = Me; n = 1-4; X = O, S, NOH, NO₂CC₆H₄F-p, NO₂CN-HC₆H₄Cl-p) were prepd. Thus, 6-chloro-3-oxo-2-phenyl-4-pyridazinylpiperazine was treated with ClCH₂CN and NH₂OH



to give I (R-R⁵ = H, n = 1, X = NOH), which at 200 mg/kg orally in mice inhibited 80% of the writhing syndrome. I were also antiinflammatory, antipyretic, and hypotensive.

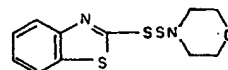
78846f 1-[3-(2-Aminophenoxy)(or -thio)propyl]piperidines and piperazines. Ono, Keichi; Nakao, Masaru; Sasajima, Kikuo (Sumitomo Chemical Co., Ltd.) Ger. Offen. 2,259,004 (Cl. C 07d), 20 Jun 1973, Japan. Appl. 71 97,939, 03 Dec 1971; 14 pp. Eighteen title compds. (I, X = O, S, or SO; R = H or



Ac; R¹ = H, F, or Cl; R² = H, Cl, or MeO) or their salts with HCl or oxalic acid, useful as antipsychotics, analgesics, antiparkinsonics, and antihypertensives, were prepd. Thus, 5,2-F(ClCH₂CH₂CH₂O)C₆H₄NHAc reacted with 1-(2-methoxyphenyl)piperazine in DMF in the presence of Na₂CO₃ for 6 hr at 80-90° to give I.HCl (X = O, Q = Q¹, R = Ac, R¹ = F, R² = MeO).

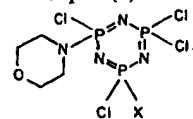
78847g 4-(9-Purinyl)-2,3-dihydroxybutyric acid derivatives. Okumura, Kentaro; Kawazu, Mitsutaka; Mizoguchi, Tomishige; Inoue, Kazumi; Adachi, Tsuyoshi Japan. 73 16,519 (Cl. C 07d, A 61k), 22 May 1973, Appl. 69 66,727, 22 Aug 1969; 6 pp. The title derivs., anticholesteremics, were prepd. by desulfurization of the corresponding mercapto (or alkylthio) compds. E.g., a mixt. of 0.5 g D-erythro-4-(2-methylthio-8-mercaptopurine)-2,3-isopropylidenedioxybutyric acid, 30 ml 3% aq. NH₃, and 7 ml Raney-Ni was refluxed 3 hr to give 220 mg D-erythro-4-(9-adenyl)-2,3-isopropylidenedioxybutyric acid (I). A mixt. of I (0.1 g) and 1 ml 10% HCl was heated 30 min at 60-70° and treated with aq. NaOH to give 89 mg Na D-erythro-4-(9-adenyl)-2,3-dihydroxybutyrate. Similarly D-erythro-4-(6-methoxy-9-purinyl)-2,3-isopropylidenedioxybutyric acid, D-erythro-4-(9-adenyl)-2,3-ethylidenedioxybutyric acid, D-erythro-4-(9-adenyl)-2,3-benzylidenedioxybutyric acid, and D-erythro-4-(9-adenyl)-2,3-dihydroxybutyric acid were prepd. from the corresponding 8-mercaptopurine derivs.

78848h 2-(Morpholinodithio)benzothiazole. Gollmer, Gottfried; Von Friedrich, Adolf; Schubart, Ruediger (Bayer A.-G.) Ger. Offen. 2,164,480 (Cl. C 07d), 05 Jul 1973, Appl. P 21 64 480.4, 24 Dec 1971; 12 pp. The title compd. (I), useful as ac-



celerator for the vulcanization of rubbers, was prepd. in 78-87% yield by reaction of mercaptobenzothiazole or bisbenzothiazolyl disulfide with morpholine and S in the presence of NaOCl in aq. isopropyl alc. using amines, e.g. cyclohexylamine or EtNH₂, as catalysts.

78849j Morpholino(ethylenimino)-substituted phosphonitrile chloride cyclic trimer. Mukhina, L. E.; Kropacheva, A. A.; Safonova, T. S.; Chernov, V. A. (Ordzhonikidze, S., All-Union Scientific-Research Chemical-Pharmaceutical Institute) U.S.-S.R. 220,983 (Cl. C 07df), 18 Apr 1973, Appl. 19 Dec 1966. From *Otkrytiya, Izobret., Prom. Obraztsy, Tovarnye Znaki* 1973, 50(19), 183. The title compd. (I; X = aziridino) was prepd. by



treating I (X = Cl) with excess ethylenimine in an inert solvent, e.g., C₆H₆.

BLANK PAGE

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

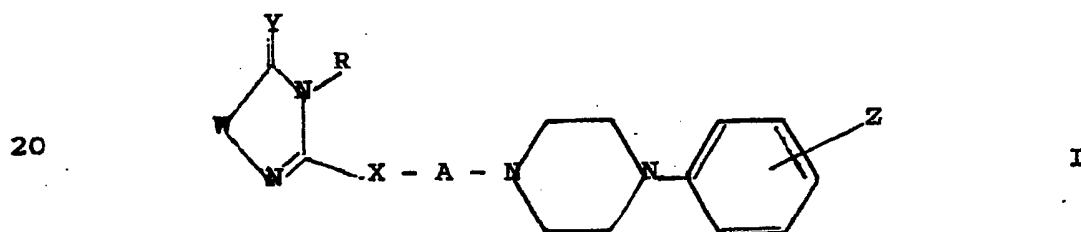
1^{re} PUBLICATION

- (22) Date de dépôt 30 novembre 1972, à 15 h 45 mn.
(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 28 du 13-7-1973.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 51/00, 57/00, 99/00.
- (71) Déposant : Société dite : BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK G.M.B.H.,
résidant en République Fédérale d'Allemagne.
- (73) Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire : Cabinet Ores, 1, rue Moncey, 75009 Paris.
- (54) Dérivés de la pyrimidone- (4) substitués par une base, procédés de préparation de ces dérivés
et médicaments contenant ces derniers.
- (72) Invention de : Hermann Amschler et Walter Krastinat.
- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée dans le Grand-Duché de Luxembourg
le 2 décembre 1971, n. 64.387 au nom de la Société dite : Byk Gulden Lomberg
Chemische Fabrik G.m.b.H.*

La présente invention est relative à des dérivés de la pyrimidone-(4) substitués par une base, d'une grande valeur thérapeutique, présentant des propriétés avant tout hypotensives.

L'on connaît déjà depuis un certain temps des dérivés de la
5 quinazolone-(4) doués de propriétés sédatives ("Thérapie", Tome 13
[1958], pages 30 à 45) et anticonvulsives ("Journal of Pharmacy
and Pharmacology", Tome 12 [1960], page 501). Parmi les dérivés
de la quinazolone-(4) décrits dans les demandes de brevets alle-
mands mises à l'Inspection Publique N° 1 231 705 et 1 249 281, la
10 2-diméthylaminométhyl-3-méthyl-6-éthoxyquinazolone-4 possède une
action analgésique comparable à celle de la 4-diméthylamino-1-
phényl-2,3-diméthylpyrazolone-5 connue.

La présente invention a pour objet des dérivés de la pyri-
midone-(4) substitués par une base, qui répondent à la formule
15 générale I ci-dessous, ainsi que leurs formes tautomères possi-
bles et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.



Dans la formule générale I ci-dessus :

R représente un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou
25 alcényle à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 6
atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle ou cycloalcé-
nyle comportant de 5 à 6 atomes de carbone, un reste phényle
ou un groupement phényl alcoyle dans lequel le résidu alcoyle
peut être à chaîne droite ou ramifiée et comporter de 1 à 6
30 atomes de carbone ;

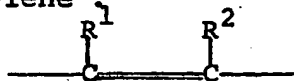
A représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou rami-
fiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente le groupement $-N(R^4)-$ dans lequel R^4 représente
un atome d'hydrogène ou un groupement alcoyle à chaîne droi-
35 te ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone, ou
encore un atome de soufre ;

Y représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, dans
la mesure où Y représente un atome d'oxygène lorsque X est
un atome de soufre ;

Z représente un atome d'hydrogène, un ou plusieurs groupements alcoyle, alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 4 atomes de carbone, des groupements trifluorométhyle ou des atomes de fluor, de chlore ou de brome;

W est un reste vinylène :



ou un groupement 1,2-phénylène ou 1,2-naphtylène ou bien 2,3-naphtylène, éventuellement substitué par un ou plusieurs restes R^1 identiques ou différents ou par un groupement alcoylènedioxy- comportant de 1 à 2 atomes de carbone, dans lesquels R^1 et R^2 sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle, alcényle, alcoxy- ou alcoylmercapto-, à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle ou cycloalcényle comportant de 5 à 6 atomes de carbone, un groupement phénylcoyle dans lequel le reste alcoyle à chaîne droite ou ramifiée peut comporter de 1 à 6 atomes de carbone, un reste aryle, un groupement carboxy- ou un groupement carboxyalcoyle comportant jusqu'à 7 atomes de carbone ou bien un dérivé fonctionnel de ces groupements, un groupement hydroxy- ou mercapto-, un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans lesquels le reste alcoyle peut contenir jusqu'à 4 atomes de carbone, un atome d'halogène tel qu'un atome de fluor ou d'iode, et en particulier un atome de chlore ou de brome, un groupement nitro- ou nitroso-, un groupement alcanoyale comprenant de 2 à 7 atomes de carbone, un groupement aroyle ou aralcanoyale dans lequel le reste alcanoyale peut contenir de 2 à 7 atomes de carbone.

Parmi les groupements alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comportant jusqu'à 6 atomes de carbone, l'on compte, par exemple, les groupements méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, butyle secondaire ou butyle tertiaire, pentyle, isopentyle, 1-méthyl-butyle ou 2-méthyl-butyle, pentyle tertiaire, hexyle, isohexyle, 1-méthyl-pentyle, 2-méthyl-pentyle ou 3-méthyl-pentyle, 1-éthyl-butyle, 2-éthyl-butyle ou 3-éthyl-butyle, 1,2-diméthyl-butyle, 1,3-diméthyl-butyle ou 2,3-diméthyl-butyle; parmi les groupements alcényle l'on compte, par exemple, des

groupements vinyle, allyle, 2-méthyl-allyle, propène-1-yle, butène-1-yle ou butène -2-yle, pentène-1-yle, pentène-2-yle ou pentène -3-yle, hexényle ou 2-méthyl-propène-1-yle.

Comme groupement alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite
5 ou ramifiée, comprenant jusqu'à 6 atomes de carbone, l'on peut utiliser, par exemple, un groupement alcoxy- dérivé de l'un des groupements alcoyle mentionnés plus haut, qui comportent jusqu'à 6 atomes de carbone, notamment, par exemple, un groupement méthoxy-, éthoxy-, propoxy-, isopropoxy-, butoxy-, isobutoxy-, butoxy-secon-
10 daire ou butoxy- tertiaire, ou bien un groupement alcoylmercapto- dérivé de ces groupements, notamment, par exemple, un groupement méthylmercapto-, éthylmercapto-, propylmercapto-, isopropylmercap-
to- ou butylmercapto-.

Comme groupement cycloalcoyle ou cycloalcényle comportant de
15 5 à 6 atomes de carbone, l'on peut utiliser, par exemple, un groupement cyclopentyle, 2-méthyl-cyclopentyle ou 3-méthyl-cyclo-
pentyle, cyclohexyle ou cyclohexényle.

Parmi les groupements alcoylène A à chaîne droite ou ra-
mifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone, l'on compte, par
20 exemple, un groupement méthylène, 1,1-éthylène, 1,2-éthylène, triméthylène, propylidène, 1-méthyl-éthylène ou 2-méthyl-éthylène, tétraméthylène, 1-méthyl-triméthylène, 2-méthyl-triméthylène ou 3-méthyl-triméthylène, butylidène, 1-éthyl-éthylène ou 2-éthyl-éthylène, pentylidène, pentaméthylène ou hexaméthylène, ainsi,
25 également, qu'un groupement 1-méthyl-tétraméthylène, 2-méthyl-tétraméthylène, 3-méthyl-tétraméthylène ou 4-méthyl-tétraméthylène, 1-propyl-éthylène ou 2-propyl-éthylène, 1-isopropyl-éthylène ou 2-isopropyl-éthylène, 1-éthyl-triméthylène, 2-éthyl-triméthylène ou 3-éthyl-triméthylène, 1-méthyl-2-éthyl-éthylène, 2-méthyl-1-
30 éthyl-éthylène, 1,3-diméthyl-triméthylène, hexylidène, 1-butyl-éthylène ou 2-butyl-éthylène, 1-isobutyl-éthylène ou 2-isobutyl-éthylène, 1-butyl sec.-éthylène ou 2-butyl sec.- éthylène, 1-butyl tert.- éthylène ou 2-butyl tert.- éthylène, 1-propyl-triméthylène, 2-propyl-triméthylène ou 3-propyl-triméthylène, 1-iso-
35 propyl-triméthylène, 2-isopropyl-triméthylène ou 3-isopropyl-triméthylène, 1-éthyl-tétraméthylène, 2-éthyl-tétraméthylène, 3-éthyl-tétraméthylène ou 4-éthyl-tétraméthylène, 1-méthyl-pentaméthylène, 2-méthyl-pentaméthylène, 3-méthyl-pentaméthylène, 4-méthyl-pentaméthylène ou 5-méthyl-pentaméthylène, 1,2-diméthyl-
40 tétraméthylène, 1,3-diméthyl-tétraméthylène, 2,3-diméthyl-tétra-

méthylène, 3,4-diméthyl-tétraméthylène ou 2,4-diméthyl-tétraméthylène, 1-méthyl-3-éthyl-triméthylène, 1,2,3-triméthyl-triméthylène, 1-méthyl-2-éthyl-triméthylène, 3-méthyl-1-éthyl-triméthylène, 2-méthyl-1-éthyl-triméthylène ou 2-méthyl-3-éthyl-triméthylène.

- 5 Parmi les restes aryle que l'on peut utiliser, l'on compte un reste phényle éventuellement substitué par un ou par plusieurs des restes indiqués sous la signification Z, mais de préférence, cependant, non substitué.

- Dans un groupement phényl-alcoyle, le groupement alcoyle peut
10 avoir l'une des significations mentionnées plus haut pour un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée. Parmi les groupements phényl-alcoyle, l'on compte, par exemple, un groupement benzyle ou un groupement α -phényl-éthyle ou β -phényl-éthyle. Le groupement phényle peut être substitué par un ou plusieurs des restes
15 indiqués en relation avec Z, mais est, de préférence, cependant, non substitué.

- Parmi les groupements alcoylamino- comportant jusqu'à 4 atomes de carbone, l'on compte un groupement méthylamino-, éthylamino-, propylamino-, isopropylamino-, butylamino-, butyl sec.-amino-ou
20 butyl tert.-amino-. Comme groupements dialcoylamino- dans lesquels les groupements alcoyle peuvent contenir jusqu'à 4 atomes de carbone, l'on peut citer un reste dialcoylamino- dérivé des groupements alcoylamino- mentionnés ci-dessus, par remplacement de l'atome d'hydrogène par un reste alcoyle, notamment, par exemple, un
25 groupement diméthylamino-, diéthylamino-, N-méthyl-N-éthylamino-, N-méthyl-N-propylamino-, dipropylamino- ou diisopropylamino-.

- Un groupement carboxyalcoyle comportant jusqu'à 7 atomes de carbone dérive de l'un des restes alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, précités, qui comportent jusqu'à 6 atomes de carbone, par
30 remplacement d'un atome d'hydrogène par le groupement carboxyle, et il peut s'agir, par exemple, d'un groupement carboxyméthyle ou d'un groupement 1-carboxyéthyle ou 2-carboxyéthyle.

- Dans un dérivé fonctionnel d'un groupement carboxy- ou carboxyalcoyle, le groupement carboxy- est remplacé par un grou-
35 pement carboxy- modifié fonctionnellement. En pareil cas, un groupement carboxy- modifié fonctionnellement est, par exemple, un groupement alcoxycarbone contenant jusqu'à 5 atomes de carbone, un groupement cyano- ou un groupement carbamoyl.

- Un groupement alcoxycarbone contenant jusqu'à 5 atomes de
40 carbone est un groupement alcoxycarbone dérivé de l'un des

groupements alcoxy- susmentionnés, qui comportent jusqu'à 4 atomes de carbone, comme c'est notamment le cas, par exemple, des groupements méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, isopropoxycarbonyle, butoxycarbonyle ou isobutoxycarbonyle.

- 5 Un groupement carbamoyle est de préférence non substitué, mais il peut également être mono-ou di- substitué sur l'atome d'azote, par un ou deux des groupements alcoyle précités, qui peuvent contenir jusqu'à 4 atomes de carbone, et être identiques ou différents.

- Les restes alcanoyle contenant de 2 à 7 atomes de carbone
10 sont choisis parmi les restes acyle d'acides alcane-carboxyliques à chaîne droite ou ramifiée, contenant de 2 à 7 atomes de carbone, dans lesquels le reste alcoyle comporte de 1 à 6 atomes de carbone; sa signification étant celle indiquée plus haut pour un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comme c'est de préférence le
15 cas pour le résidu de l'acide acétique ou de l'acide propionique.

Un reste aroyle est un reste benzoyle éventuellement substitué par un ou par plusieurs des restes indiqués sous Z, mais il est cependant, de préférence, non substitué.

- Dans un groupement aralcanoyle, le reste aryle et le reste
20 alcanoyle, qui comportent de 2 à 7 atomes de carbone, ont l'une des significations précitées. Parmi les groupements aralcanoyle, l'on peut citer, par exemple, un groupement phénylacétyle, 1-phényl-propionyle ou 2-phényl-propionyle .

- Parmi les groupements alcoylènedioxy- contenant de 1 à 2 ato-
25 mes de carbone, l'on compte le groupement méthylènedioxy- ou éthylènedioxy.

- Les composés de formule générale I conformes à la présente invention possèdent des propriétés pharmacologiques de grande valeur et peuvent, de ce fait, être utilisés en tant que médicaments. Con-
30 trairement aux composés connus de structure analogue, tels que ceux qui sont décrits dans les demandes de brevets allemands mises à l'Inspection Publique n°s 1 231 705 et 1 249 281, ils présentent de nouvelles propriétés hypotensives et analgésiques très fortes, pour une faible toxicité, propriétés qui sont nouvelles en particu-
35 lier pour un tel groupe de substances. Les nouveaux composés présentent, lorsqu'ils sont administrés par voie intra-veineuse à des chats et à des rats anesthésiés, une action hypotensive très marquée, ainsi que cela ressort du Tableau I ci-dessous qui fait apparaître l'influence exercée par les nouveaux composés confor-
40 mes à la présente invention, d'une part sur la tension artérielle

des rats anesthésiés et d'autre part sur l'effet d'augmentation de la tension artérielle provoqué par l'administration par voie intraveineuse de 0,001 mg/kg de noradrénaline ou de ℓ -adrénaline à des rats ayant subi l'ablation du nerf spinal, influence qui a été comparée à celle de la dihydralazine (sous la forme de la base libre). Cette action hypotensive ne doit pas être ramenée uniquement à l'inhibition périphérique de l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline, car certains des produits qui présentent des actions adrénolytiques et noradrénolytiques inférieures à celles de la phentolamine, abaissent la tension artérielle plus fortement que ne le fait la phentolamine. En outre, l'administration par voie orale à la souris, a permis de mettre en évidence une composante analgésique prononcée (retardement de la réaction de défense lors de l'excitation thermique de la queue de la souris), comme le montre le

15 Tableau II ci-après :

40 35 30 25 20 15 10 5

TABLEAU I

Influence des nouveaux composés conformes à l'invention sur la tension artérielle des rats anesthésiés ainsi que sur l'effet d'augmentation de la tension artérielle provoqué par l'administration de 0,001 mg/kg de noradrénaline ou de L-adrénaline par voie intraveineuse à des rats ayant subi l'ablation du nerf spinal, comparativement à l'influence exercée par la dihydralazine (sous la forme de la base libre).

Composé de l'exemple N°	DL ₅₀ (doses léthales moyennes) chez la souris en mg/kg administrés par voie intrapéritonéale	DU ₃₀ = abaissement de la tension artérielle de 30% par administration d'une dose unique par voie intraveineuse à des rats anesthésiés mg/kg	DL ₅₀ — DU ₃₀	Rats ayant subi l'ablation du nerf spinal Inhibition de 30% de l'effet d'augmentation de la tension artérielle de la noradrénaline mg/kg administrés par voie intraveineuse	Rats ayant subi l'ablation du nerf spinal Inhibition de 30% de l'effet d'augmentation de la tension artérielle de la noradrénaline mg/kg administrés par voie intraveineuse
1a	202	1,0	202	0,9	-
3a	125	0,5	250	-	0,07
3b	1440	0,16	9000	0,3	0,017
3d	402	0,24	1670	0,14	0,026
3e	242	0,43	562	0,55	0,05
3f	> 500	3,6	139	-	0,28

TABLEAU I (SUITE)

Composé de l'Exemple N°	DL ₅₀ (doses léthales moyennes) chez la souris en mg/kg administrés par voie intrapéritonéale	DL ₃₀ = abaissement de la tension artérielle de 30% par administration d'une dose unique par voie intraveineuse à des rats anesthésiés mg/kg	DL ₅₀ DL ₃₀	Rats ayant subi l'abla- tion du nerf spinal Inhibition de 30% de l'effet d'augmentation de la tension artérielle de la nora- drénaline mg/kg admi- nistrés par voie in- traveineuse	mg/kg admi- nistrés par voie intravei- neuse
3g	108	0,44	245	-	0,52
3h	165	1,66	99	-	0,18
4b	380	0,38	1000	9,0	0,13
4c	305	0,45	678	1,85	0,165
5b	35	0,11	318	0,05	0,008
5c	44	0,13	338	-	-
5d	53	0,53	100	-	-
5e	180	0,2	900	0,19	0,006
5h	38	0,18	211	-	0,012
5i	100	0,24	417	0,82	0,018
5j	294	0,63	457	3,4	0,056
5k	64	0,63	101	1,05	0,11

TABLEAU I (SUITE)

Composé de l'Exemple N°	DL ₅₀ (doses léthales moyennes) chez la souris en mg/kg administrés par voie intrapéritonéale	DU ₃₀ = abaissement de la tension artérielle de 30% par administration d'une dose unique par voie intraveineuse à des rats anesthésiés mg/kg	DL ₅₀ — DU ₃₀	Rats ayant subi l'ablation du nerf spinal Inhibition de 30% de l'effet d'augmentation de la tension artérielle de la nora-drénaline mg/kg administrés par voie intraveineuse	de l'adrénaline mg/kg administrés par voie intraveineuse
5m	72	0,6	120	-	-
5n	80	0,39	205	0,95	-
5p	76	0,55	138	0,94	-
6e	13	0,14	93	0,065	0,0082
8a	40	0,036	1110	-	0,0095
8b	45	0,45	100	-	-
8c	49	0,29	169	-	-
8e	238	0,7	340	-	-
8f	26	0,17	153	-	-
8h	89	0,32	278	-	0,07
2a	251	0,45	658	0,4	0,083
2b	203	0,11	1845	0,48	-
2c	269	0,095	2830	0,058	-

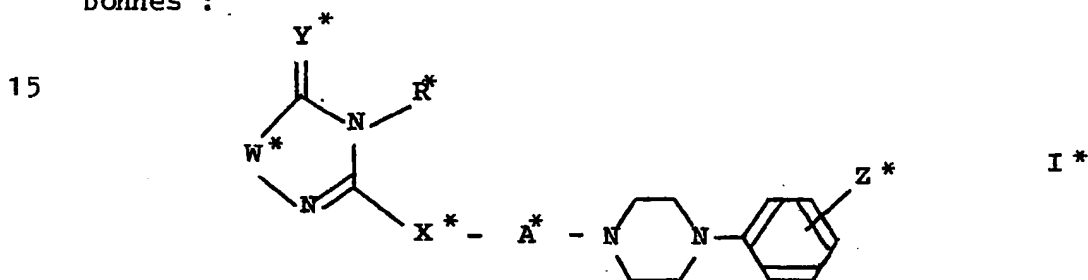
TABLEAU I (SUITE)

Composé de l'Exemple N°	DL ₅₀ (doses léthales moyennes) chez la souris en mg/kg administrés par voie intrapéritonéale	DU ₃₀ = abaissement de la tension artérielle de 30% par administration d'une dose unique par voie intraveineuse à des rats anesthésiés mg/kg	DL ₅₀ — DU ₃₀	Rats ayant subi l'ablation du nerf spinal Inhibition de 30% de l'effet d'augmentation de la tension artérielle de la noradrénaline mg/kg administrés par voie intraveineuse	de l'adrénaline mg/kg administrés par voie intraveineuse
2e	110	1,15	96	0,73	0,095
2f	142	0,27	526	0,43	-
2g	108	0,22	491	0,22	-
2h	502	4,2	119	0,23	0,0097
3i	150	0,5	300	1,0	-
3j	76	0,55	138	1,4	-
3l	~300	1,6	187	4,5	-
3m	~200	0,17	1177	0,56	-
Dihydralazine (Base)	53	0,65	81,5	0,12	0,12

TABLEAU II
EFFET ANALGESIQUE EXERCE SUR LA SOURIS

Composé de l'Exemple N°		DU ₂₅ = Retardement de la réaction de défense lors de l'excitation thermique de la queue de la souris, de 25% par administration par voie orale de	mg/kg
5	3a		5
	3 b		10
	3d		2
	3e		5
	3f		5
10	3g		5
	3h		20
	4a		20
	4b		20
	4c		10
15	5b		10
	5c		<10
	5d		20
	5e		< 20
	5h		2
20	5i		20
	5j		80
	5k		5
	5m		40
	5n		20
25	5o		< 20
	5p		20
	6e		5
	8a		10
	8b		<10
30	8h		20
	2a		20
	2b		10
	2c		10
	2f		10
35	2g		20
	2h		20
	2i		3
	Aminophénazone		80
40			

Les nouveaux composés conformes à la présente invention et leurs sels, pharmacologiquement compatibles, avec des acides minéraux ou organiques, peuvent, en conséquence, être utilisés en tant qu'agents thérapeutiques de grande valeur, notamment en tant qu'analgésiques ou de préférence pour le traitement de l'hypertension, ainsi, également, qu'en tant que produits intermédiaires de grande valeur, par exemple pour la préparation d'autres composés, en particulier pharmacologiquement actifs. Dans cette classe de composés, les dérivés de la pyrimidone-(4) qui répondent à la formule générale I* ci-après, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, possèdent des activités particulièrement bonnes :



20 dans laquelle :

R* représente un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comportant jusqu'à 6, mais de préférence jusqu'à 4, atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle comportant de 3 à 6 atomes de carbone, et en particulier un groupement méthyle ou éthyle, ou un atome d'hydrogène,

A* représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 2 à 4 atomes de carbone, en particulier un groupement éthylène ou triméthylène,

30 X* représente le groupement -N(R⁴*)- dans lequel R⁴* est un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 4 atomes de carbone, et plus particulièrement, un atome d'hydrogène, ou bien il s'agit d'un atome de soufre,

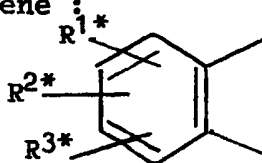
Y* est un atome d'oxygène ou de soufre, dans la mesure où
 Y* est un atome d'oxygène lorsque X* est un atome de soufre,
 Z* est un atome d'hydrogène, ou un atome de fluor ou de chlore,
 ou bien un groupement alcoxy- comportant de 1 à 4 atomes de
 5 carbone, de préférence un groupement méthoxy- ou éthoxy-,
 en particulier en position ortho-, mais il peut également
 s'agir d'un groupement alcoyle, de préférence d'un groupe-
 ment méthyle, comportant de 1 à 4 atomes de carbone,
 W* est un reste vinyène :

10



ou un reste o-phénylène :

15



20

25

30

35

40

dans lesquels R^{1*}, R^{2*} et R^{3*} sont identiques ou différents
 et représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoy-
 le ou alcoxy- comportant de 1 à 6, et de préférence de 1 à
 4, atomes de carbone, un groupement phényle, un groupe-
 ment carboxy-, un groupement carboxyméthyle ou méthoxy-
 carbonyle ou encore éthoxycarbonyle ou bien méthoxycarbo-
 nylméthyle, un groupement carbanoyle de préférence non
 substitué, un groupement cyano-, un groupement hydroxy-,
 un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans
 lesquels le groupement alcoyle peut contenir de 1 à 4 ato-
 mes de carbone, un atome de chlore ou de brome, un groupe-
 ment alcanoyle contenant de 2 à 4 atomes de carbone, le
 groupement benzoyle ou le groupement benzyle,
 R^{1*} et R^{2*} représentant de préférence, dans le reste viny-
 lène, un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle conte-
 nant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupement phényle,
 un groupement carboxy-, carboxyméthyle, méthoxycarbonyle,
 éthoxycarbonyle ou méthoxycarboxylméthyle, un groupement
 amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans les deux der-
 niers desquels le groupement alcoyle peut contenir de 1 à 4
 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome, un grou-
 pement alcanoyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone,
 le groupement benzoyle ou le groupement benzyle, tandis que
 dans le reste o-phénylène , les substituants R^{1*}, R^{2*}

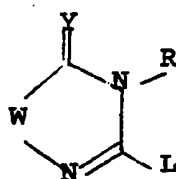
- et R3* représentent de préférence un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou alcoxy- contenant de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome ou bien deux de ces substituants en même temps, un groupement alcoylènedioxy- contenant de 1 à 2
- 5 atomes de carbone, et le reste o-phénylene est substitué en particulier par un ou deux groupements méthyle, éthyle, méthoxy- ou éthoxy-, principalement en position 6- et/ou 7-, ou par trois groupements méthoxy-, principalement en positions 6-, 7- et 8-, et il s'agit principalement de la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-
- 10 propylamino- $\sqrt{6}$ -méthyl-5-butyl-4- $\sqrt{3H}$ -pyrimidone, de la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\sqrt{6}$ -méthyl-4- $\sqrt{3H}$ -pyrimidone, de la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\sqrt{6}$ -amino-4- $\sqrt{3H}$ -pyrimidone, de la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\sqrt{6}$ -propyl-4- $\sqrt{3H}$ -pyrimidone, de la 2- $\sqrt{3}$ -(1-
- 15 $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-propyl-mercapto- $\sqrt{3}$ -cyclohexyl-5-acétyl-4- $\sqrt{3H}$ -pyrimidone, de la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{3}$ -méthyl-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-propylmercapto- $\sqrt{3}$ -benzyl-5-éthoxycarbonyl-4- $\sqrt{3H}$ -pyrimidone et de la 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{2}$ -éthoxy-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-éthylmercapto- $\sqrt{6,7}$ -diméthoxy-4- $\sqrt{3H}$ -quinazolone, de la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-
- 20 phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-propylmercapto- $\sqrt{6,7}$ -diméthoxy-4- $\sqrt{3H}$ -quinazolone, de la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -éthoxy-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\sqrt{7}$ -méthyl-4- $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione, de la 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-éthylmercapto- $\sqrt{6,7}$ -diméthoxy-4- $\sqrt{3H}$ -quinazolone, de la 2- $\sqrt{4}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-butylami-
- 25 no- $\sqrt{6,7}$ -diméthoxy-4- $\sqrt{3H}$ -quinazolone, de la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\sqrt{6,7}$ -méthylènedioxy-4- $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione, de la 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{2}$ -éthoxy-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-éthylamino- $\sqrt{6,7}$ -diméthoxy-4- $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione, de la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\sqrt{6,7}$ -diméthyl-4-
- 30 $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione, de la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\sqrt{6,7}$ -diméthoxy-4- $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione, de la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\sqrt{6}$ -bromo-7-méthyl-4- $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione et de la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-propylmercapto- $\sqrt{5}$ -butyl-6-méthyl-4- $\sqrt{3H}$ -pyrimidone
- 35 et surtout de la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-propylmercapto- $\sqrt{3}$ -éthyl-6-méthoxycarbonylméthyl-4- $\sqrt{3H}$ -pyrimidone, de la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\sqrt{5}$ -chloro-6-méthyl-4- $\sqrt{3H}$ -pyrimidone et de la 2- $\sqrt{2}$ -(1-phényl-piperazinyl-4)-éthylamino- $\sqrt{6,7}$ -diméthoxy-4- $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione et de la
- 40 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{4}$ -fluoro-phényl- $\sqrt{7}$ -pipérazinyl-4)-éthylamino- $\sqrt{6,7}$ -diméthoxy-

4/3 H⁷-quinazolinethione, qui lorsqu'elles sont administrées par voie intra-veineuse à des chats et à des rats anesthésiés, à raison de doses comprises entre 0,1 mg/kg environ et 1,5 mg/kg environ, exercent une action hypotensive très prononcée, et lorsqu'elles sont administrées par voie orale à des doses comprises entre 5 mg/kg environ et 20 mg/kg, à la souris, elles possèdent une composante analgésique très marquée.

La présente invention a également pour objet des procédés de préparation de composés qui répondent à la formule générale I ci-dessus, et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides organiques ou minéraux, lesquels procédés sont caractérisés en ce que :

a) l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale II ci-après

15



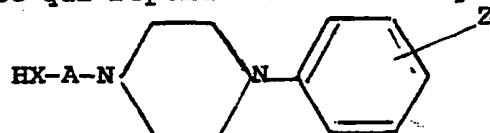
II

dans laquelle :

20

W, Y et R ont la même signification que ci-dessus et L représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de brome, ou un groupement sulfone avec un composé qui répond à la formule générale IV ci-après :

25



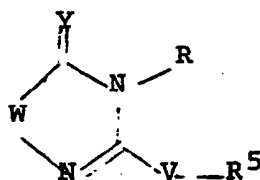
IV

dans laquelle :

A, X et Z ont la même signification que ci-dessus, en utilisant les composés de formule IV de préférence sous la forme de leurs sels alcalins ou alcalino-terreux, lorsque X est un atome de soufre ;

b) ou bien, dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels X est un groupement -N(R⁴)- et W, R, A, Z, Y et R⁴ ont les significations susmentionnées, l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale III ci-après :

40



III

dans laquelle :

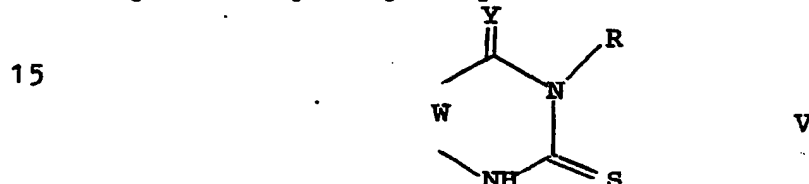
W, Y et R ont la même signification que ci-dessus,

V représente un groupement -S-, -SO- ou -SO₂- et

R⁵ représente un reste alcoyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupement méthyle ou éthyle, ou un groupement carboxyméthyle ,

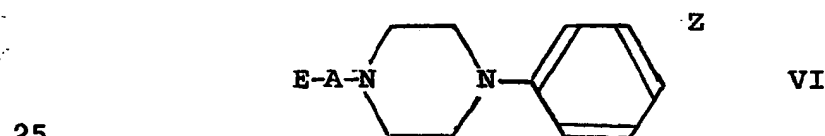
avec un composé de formule générale IV dans laquelle X représente le groupement -N(R⁴)- et A, R⁴ et Z ont les mêmes significations que plus haut ;

10 c) ou bien, dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels X est un atome de soufre et W, Y, R, A et Z ont les mêmes significations que ci-dessus, l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale V ci-après :



dans laquelle :

20 W, Y et R ont les mêmes significations que ci-dessus, avec un composé qui répond à la formule générale VI ci-après :

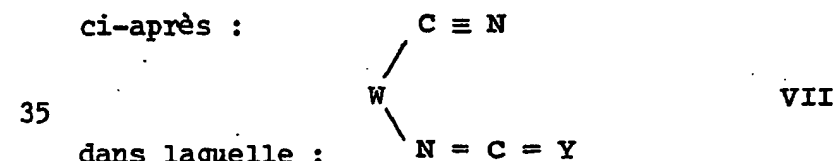


dans laquelle :

A et Z ont les mêmes significations que ci-dessus, et

E représente un groupement hydroxyle estérifié réactif ;

30 d) dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels Y est un atome de soufre et X est un groupement -N(R⁴)- et W, R, A, Z et R⁴ ont les significations susmentionnées, l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale VII ci-après :



dans laquelle :

W a la même signification que ci-dessus, et

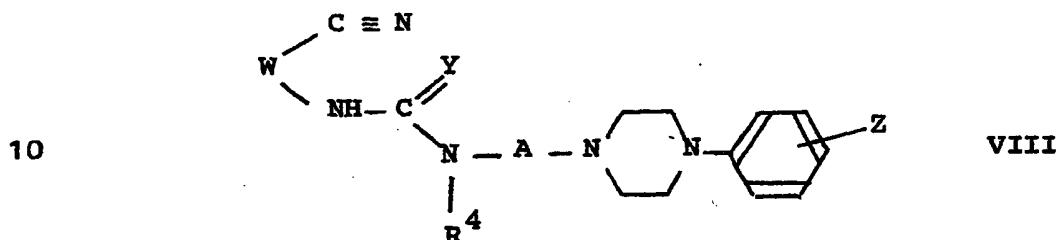
Y représente un atome de soufre,

avec un composé de formule générale IV dans lequel X représente un groupement -N(R⁴)- et R⁴, A et Z ont les mêmes significations que

40

ci-dessus, tandis que l'on procède à la réaction de préférence dans des solvants polaires ;

- e) ou bien, dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels X représente un groupement $-N(R^4)-$ et W, Y, R, A, Z et R^4 ont les mêmes significations que ci-dessus, l'on traite un composé qui répond à la formule générale VIII ci-après :

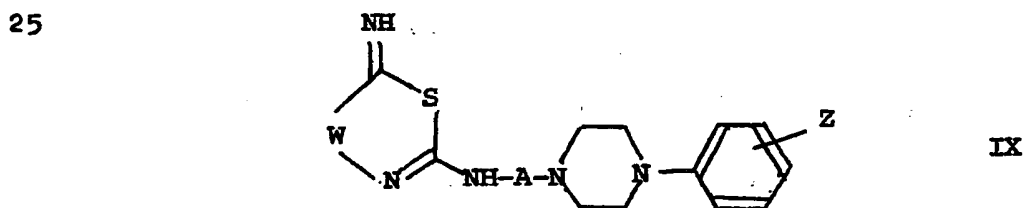


dans laquelle :

- 15 W, A, R^4 et Z ont les mêmes significations que ci-dessus, et Y représente un atome d'oxygène ou de soufre, R^4 étant différent d'un atome d'hydrogène lorsque Y est un atome de soufre,

par des hydroxydes alcalins, de préférence en présence d'eau oxygénée ;

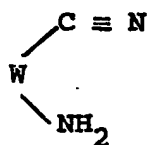
- 20 f) ou bien, dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels X représente un groupement $-NH-$ et Y représente un atome de soufre, tandis que W, R, A et Z ont les mêmes significations que ci-dessus, l'on transpose un composé qui répond à la formule générale IX ci-après :



- 30 dans laquelle :

W, A et Z ont les mêmes significations que ci-dessus, en un composé de formule I, en présence ou en l'absence de solvants et de préférence en présence de réactifs à action basique ;

- 35 g) ou bien, dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels X représente un groupement $-NH-$ et Y représente un atome de soufre, tandis que W, R, A et Z ont les mêmes significations que ci-dessus, l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale X ci-après :

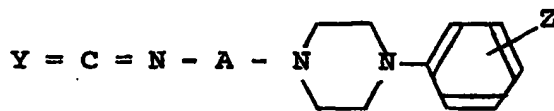


X

5 dans laquelle :

W a la signification susmentionnée,
avec un composé qui répond à la formule générale XI ci-après :

10



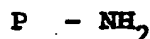
XI

dans laquelle :

Y est un atome de soufre et

A et Z ont les mêmes significations que ci-dessus ;

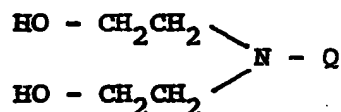
15 h) ou bien l'on fait réagir un composé de formule générale
XII ci-après :



XII

avec un composé qui répond à la formule générale XIII ci-après :

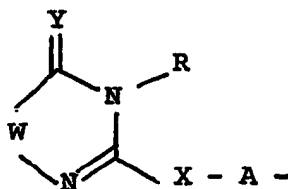
20



XIII

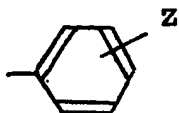
de préférence sous la forme de l'un de ses esters réactifs, l'un
des symboles P ou Q représentant le groupement XIIa ci-après :

25



XIIa

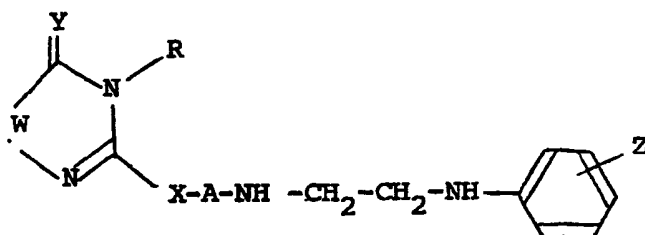
30 tandis que l'autre symbole représente le groupement :



où W, R, A, X, Y et Z ont les mêmes significations que ci-dessus ;

35 i) ou bien l'on fait réagir un composé qui répond à la formule
générale XIV ci-après :

5



XIV

dans laquelle :

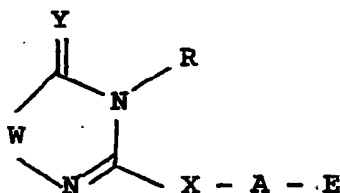
- 10 W, R, A, X, Y et Z ont les significations précitées,
avec du 1,2-dioxyéthane qui répond à la formule XV ci-après :



de préférence sous la forme de ses esters réactifs, par exemple
le 1,2-dibromo-éthane ;

- 15 j) ou bien l'on fait réagir un composé qui répond à la formule
générale XVI ci-après :

20

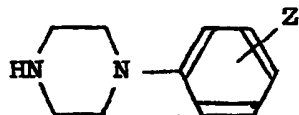


XVI

dans laquelle :

E représente un groupement hydroxyle estérifié réactif, de
préférence un atome de chlore ou de brome, et

- 25 W, Y, R, X et A ont les significations susdites,
avec un composé qui répond à la formule générale XVII ci-après :



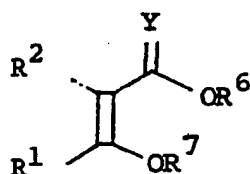
XVII

30

dans laquelle :

Z a la même signification que ci-dessus ;

- k) ou bien, dans le cas de la préparation de composés de formu-
35 le générale I dans lesquels W représente le reste vinyène
-C(R¹)=C(R²)- et les restes X, Y, Z, A, R, R¹ et R² ont les signi-
fications susmentionnées, l'on fait réagir un composé qui répond
à la formule générale XVIII ci-après :

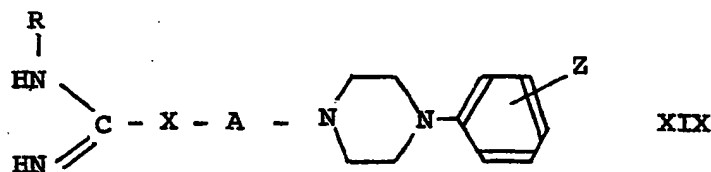


XVIII

dans laquelle :

R^6 et R^7 représentent un groupement alcoyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupement méthyle ou éthyle, et R^7 peut également se représenter un atome d'hydrogène, et

Y , R^1 et R^2 ont les mêmes significations que ci-dessus, avec un composé qui répond à la formule générale XIX ci-après :



XIX

dans laquelle :

R , A , X et Z ont les mêmes significations que ci-dessus, et, si on le désire, l'on transforme, dans un composé obtenu suivant les procédés a) à k), un groupementthio- en un groupement oxo- ou un groupement oxo- en un groupement thio-, et/ou, si on le désire, lorsqu'il s'agit d'un composé obtenu qui comporte un groupement carboxy-, cyano-, alcoxycarbonyle ou carbamoyle, l'on transforme ces groupements les uns dans les autres, dans les limites de la définition qui a été donnée, par estérification, transestérification, hydrolyse, alcoololyse, aminolyse ou déshydratation, et/ou l'on transforme un groupement alcényle ou cycloalcényle qui est présent dans un composé obtenu, en tant que substituant R , R^1 ou R^2 , si on le désire, d'une manière connue en elle-même, par hydrogénation sélective, de préférence catalytique, en un groupement alcoyle ou cycloalcoyle, et/ou l'on transforme, si on le désire, un composé libre obtenu en ses sels, ou un sel obtenu en le composé libre ou en un autre sel, en particulier en un sel pharmacologiquement compatible.

Selon les variantes a) et b), l'on fait réagir les composés de formule générale II ou III avec les composés de formule générale IV soit en l'absence de solvants, soit dans des solvants organiques inertes tels que, par exemple, des alcools, notamment l'étha-

nol, l'isopropanol, ou des cétones, notamment l'acétone, la méthyl-
éthylcétone, des amides ou des nitriles d'acides gras fortement
polaires, notamment le diméthylformamide, l'acétonitrile, ou des
mélanges de ces solvants, à des températures élevées, en particu-
5 lier comprises entre 50 et 200° C, ou à la température d'ébulli-
tion du solvant. Dans ces cas, il est avantageux d'ajouter dans le
procédé a), une quantité équivalente d'une base auxiliaire
telle que la diméthylaniline ou l'éthyldicyclohexylamine, par
exemple, ou de réaliser les réactions avec au moins le double de la
10 quantité équivalente de l'arylpipérazine de formule générale IV.

Lorsque l'on fait réagir un composé de formule V avec un com-
posé de formule VI, conformément au procédé c), l'on fait réagir
de préférence un dérivé de métal alcalin, en particulier un dérivé
sodique ou potassique, du composé de formule V avec le composé de
15 formule VI. La réaction a lieu de préférence dans des solvants iner-
tes anhydres, par exemple dans du diméthylformamide ou dans du
diméthylsulfoxyde, ou dans des hydrocarbures à point d'ébullition
élevé tels que le xylène ou le toluène, à la température d'ébulli-
tion.

20 La transformation d'un composé de formule IV dans lequel X
est un atome de soufre, ou d'un composé de formule V en leurs dé-
rivés de métaux alcalins, a lieu d'une manière connue en elle-même,
par exemple par réaction avec un métal alcalin ou avec un hydroxy-
de, un alcoxyde, un hydrure ou un amide d'un métal alcalin, dans un
25 solvant inerte anhydre.

Conformément au procédé d), l'on fait réagir les composés
de formule VII avec les composés de formule IV dans un solvant
organique non polaire, par exemple dans un hydrocarbure tel que le
benzène, le toluène ou le xylène, ou dans un hydrocarbure halogéné
30 tel que le chloroforme ou le trichloréthylène, ou de préférence
dans un solvant organique polaire, par exemple dans une cétone
telle que l'acétone, ou dans un amide d'acide gras fortement polai-
re tel que le diméthylformamide, à des températures comprises
entre 0° C et 150° C, de préférence à la température d'ébullition
35 du solvant.

Conformément au procédé e), l'on traite les composés de for-
mule générale VIII par des hydroxydes alcalins, à la température
ambiante, ou, de préférence, en chauffant à une température com-
prise entre 30° C et 120° C, et plus particulièrement comprise
40 entre 30° C et 50° C, de préférence dans des solvants organiques

tels que l'éthanol par exemple, tout en travaillant de préférence en présence d'au moins la quantité équivalente d'eau oxygénée.

Conformément au procédé f), l'on chauffe les composés de formule générale IX en l'absence ou en présence d'un solvant polaire ou non-polaire, de préférence à une température comprise entre 30 et 120° C, tout en travaillant de préférence en présence d'un agent à action basique tel que, par exemple, un hydroxyde ou un alcoolate de métal, de préférence de métal alcalin, un hydroxyde d'ammonium tel que l'hydroxyde de benzyltriméthylammonium, par exemple, l'ammoniaque ou une amine telle que la diméthylamine par exemple. Dans ce cas, il n'est pas absolument nécessaire de chauffer, lorsque l'on travaille en présence de réactifs fortement basiques.

La réaction conforme aux procédés g), h), i) et k) est réalisée de préférence dans un solvant organique inerte tel que, par exemple, l'un des solvants précités, éventuellement à température élevée, de préférence à la température d'ébullition du solvant.

Conformément au procédé j), l'on fait réagir les composés de formule générale XVI de préférence à température élevée, en particulier entre 50 et 150° C, soit dans un solvant inerte tel que le chloroforme, le benzène, le toluène ou le xylène, par exemple, soit en l'absence de solvants, avec les composés qui répondent à la formule générale XVII. En pareil cas, il peut être avantageux soit d'ajouter une quantité équivalente de base auxiliaire telle que la triéthylamine par exemple, soit d'utiliser un excès correspondant de composés de formule XVII.

Un groupement hydroxy- X estérifié réactif est principalement constitué par un groupement hydroxy-estérifié par un acide minéral ou organique fort, en particulier par un hydracide tel que l'acide iodhydrique, et de préférence l'acide chlorhydrique ou l'acide bromhydrique, ainsi que par l'acide sulfurique ou par un acide sulfonique organique fort tel qu'un acide benzènesulfonique, par exemple l'acide p-toluènesulfonique.

L'on peut transformer un groupement oxo- en un groupement thioxo- à l'aide de méthodes connues, comme par exemple, la réaction avec du P₂S₅. D'un autre côté, l'on peut également transformer d'une manière connue un groupement thioxo- en un groupement oxo-, par exemple par réaction avec HgO, Ag₂O ou avec de l'eau oxygénée en milieu alcalin.

L'on peut transformer un groupement carboxy- modifié fonc-

tionnellement, tel qu'un groupement cyano-, alcoxy-carbonyle ou carbamoyle, par des méthodes connues, en un autre groupement carboxy-modifié fonctionnellement, par exemple par hydrolyse (par exemple par traitement par un réactif acide ou basique), par

5 alcoololyse ou par transestérification (éventuellement en présence d'un catalyseur tel qu'un alcoolate de métal alcalin par exemple), par aminolyse (un groupement alcoxy-carbonyle, par exemple, par traitement avec de l'ammoniaque ou avec une amine). L'on peut transformer un groupement carboxy-libre en un groupement carboxy-modifié

10 fonctionnellement, par exemple en un groupement alcoxy-carbonyle, par estérification (par exemple par traitement par de l'alcool, en présence d'un catalyseur tel qu'un acide par exemple, ou par un composé diazoïque) ou en un groupement carbamoyle ou cyano-, par exemple par déshydratation d'un sel d'ammonium.

15 Les conditions réactionnelles des transformations décrites dans ce qui précède sont en outre choisies en tenant compte de tous les substituants qui se trouvent dans la molécule.

L'on peut préparer en mettant en oeuvre les procédés a) à k) ci-dessus conformes à la présente invention, par exemple les

20 composés suivants :

1a 2- ζ 3-(1- ζ 2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-3-phényl-6,7-diméthoxy-4/ ζ 3H/-quinazolone, 1a 2- ζ 2-(1- ζ 2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylmercapto-4/ ζ 3H/-quinazolone, 1a 2- ζ 2-(1- ζ 2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylmercapto-6,7-diméthoxy-4/ ζ 3H/-quinazolone, 1a 2- ζ 2-(1- ζ 2-éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylmercapto-6,7-diméthoxy-4/ ζ 3H/-quinazolone, 1a 2- ζ 3-(1- ζ 2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-6,7-diméthoxy-4/ ζ 3H/-quinazolone, 1a 2- ζ 3-(1- ζ 3-méthyl-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-6,7-diméthoxy-4/ ζ 3H/-quinazolone, 1a 2- ζ 3-(1- ζ 2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-3-butyl-6,7-diméthoxy-4/ ζ 3H/-quinazolone, 1a 2- ζ 2-(1-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4/ ζ 3H/-quinazolinéthione, 1a 2- ζ 2-(1- ζ 4-fluoro-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4/ ζ 3H/-quinazolinéthione, 1a 2- ζ 3-(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-diméthoxy-4/ ζ 3H/-quinazolinéthione, 1a 2- ζ 4-(1- ζ 2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-butylamino-6,7-diméthoxy-4/ ζ 3H/-quinazolinéthione, 1a 2- ζ 4-(1- ζ 2-chloro-phényl)-pipérazinyl-4)-butylamino-6,7-diméthoxy-4/ ζ 3H/-quinazolinéthione, 1a 2- ζ 3-(1- ζ 2-éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-diméthoxy-4/ ζ 3H/-quinazolinéthione, 1a 2- ζ 3-(1- ζ 2-éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-

- 7-méthyl-4-[3H]-quinazolinethione, la 2-[3-(1-[2-éthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-diéthoxy-4-[3H]-quinazolinethione, la 2-[3-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6-méthoxy-7-butyloxy-4-[3H]-quinazolinethione, la 2-[3-(1-[méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-7-chloro-4-[3H]-quinazolinethione, la 2-[3-1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-méthylènedioxy-4-[3H]-quinazolinethione, la 2-[2-(1-[2-éthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-éthylamino]-6,7-diméthoxy-4-[3H]-quinazolinethione, la 2-[3-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-diméthoxy-4-[3H]-quinazolinethione, la 2-[3-(1-[2-chloro-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-diméthoxy-4-[3H]-quinazolinethione, la 2-[3-(1-[2-méthyl-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-diméthoxy-4-[3H]-quinazolinethione, la 2-[3-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-diméthyl-4-[3H]-quinazolinethione, la 2-[3-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6-chloro-4-[3H]-quinazolinethione, la 2-[3-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6-bromo-7-méthyl-4-[3H]-quinazolinethione, la 2-[3-(1-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7,8-triméthoxy-4-[3H]-quinazolinethione, la 2-[3-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-diméthoxy-4-[3H]-quinazolone, la 2-[2-(1-[4-fluoro-phényl]-pipérazinyl-4)-éthylamino]-6,7-diméthoxy-4-[3H]-quinazolone, la 2-[3-(1-[2-chloro-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-diméthoxy-4-[3H]-quinazolone, la 2-[2-(1-[2-éthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-éthylamino]-6,7-diméthoxy-4-[3H]-quinazolone, la 2-[3-(1-[2-méthyl-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-diméthoxy-4-[3H]-quinazolone, la 2-[3-(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-diméthoxy-4-[3H]-quinazolone, la 2-[4-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-butylamino]-6,7-diméthoxy-4-[3H]-quinazolone, la 2-[4-(1-[2-chloro-phényl]-pipérazinyl-4)-butylamino]-6,7-diméthoxy-4-[3H]-quinazolone, la 2-[3-(1-[2-éthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-diméthoxy-4-[3H]-quinazolone, la 2-[3-(1-[2-éthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-7-méthyl-4-[3H]-quinazolone, la 2-[3-(1-[2-éthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-diéthoxy-4-[3H]-quinazolone, la 2-[3-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6-méthoxy-7-butyloxy-4-[3H]-quinazolone, la 2-[3-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-7-chloro-4-[3H]-quinazolone, la 2-[3-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-méthylènedioxy-4-[3H]-quinazolone, la 2-[2-(1-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino]-6,7-diméthoxy-4-[3H]-quinazolone, la 2-[3-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propyl-

- amino-6,7-diméthyl-4/3H/-quinazolone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-6-chloro-4/3H/-quinazolone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-6-bromo-7-méthyl-4/3H/-quinazolone, la 2-/3-(1-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7,8-triméthoxy-4/3H/-quinazolone, la 2-/N-éthyl-N-(2-/1-(2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4/-éthyl)-amino-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone, la 2-/N-butyl-N-(3-/1-(2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4/-propyl)-amino-3-méthyl-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone, la 2-/N-éthyl-N-(2-/1-(2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4/-éthyl)-amino-3-isopropyl-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone, la 2-/N-éthyl-N-(2-/1-(2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4/-éthyl)-amino-3-allyl-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone, la 2-/N-éthyl-N-(2-/1-(2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4/-éthyl)-amino-3-butyl-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-3-phénéthyl-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-4/3H/-quinazolinethione, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-4/3H/-quinazolone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-6-méthyl-4/3H/-pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-5-chloro-6-méthyl-4/3H/-pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-6-amino-4/3H/-pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-5-carbéthoxy-4/3H/-pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-6-benzyl-4/3H/-pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-6-méthyl-5-butyl-4/3H/-pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-6-propyl-4/3H/-pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-5-cyano-4/3H/-pyrimidone, la 2-/2-(1-/3-chloro-phényl/-pipérazinyl-4)-éthylamino-3-allyl-5-éthoxycarbonyl-4/3H/-pyrimidone, la 2-/N-éthyl-N-(2-/1-(2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4/-éthyl)-amino-6-méthoxycarbonylméthyl-4/3H/-pyrimidone, la 2-/N-éthyl-N-(2-/1-(2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4/-éthyl)-amino-6-éthoxycarbonyl-4/3H/-pyrimidone, la 2-/3-(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylamino-3-phénéthyl-5-éthoxycarbonyl-4/3H/-pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-éthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-3-butyl-5-cyano-4/3H/-pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-3-cyclohexyl-5-acétyl-4/3H/-pyrimidone, la 2-/4-(1-/2-chloro-phényl/-pipérazinyl-4)-butylamino-3-éthyl-4-benzoyl-4/3H/-pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-

- propylamino-3-(4-diméthylamino-phényl)-5-butyryl-4/3H-pyrimidone, la 2-3-(1-2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-5-nitroso-6-benzyl-4/3H-pyrimidone, la 2-3-(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylmercapto-5-nitro-6-propyl-4/3H-pyrimidone, la 2-2-(1-2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylmercapto-5-éthyl-6-hydroxy-4/3H-pyrimidone, la 2-N-éthyl-N-(2-1-(2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthyl)-amino-6-butyl-4/3H-pyrimidone, la 2-N-butyl-N-(3-1-(2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propyl)-amino-6-phényl-4/3H-pyrimidone, la 2-N-butyl-N-(3-1-(2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propyl)-amino-3-éthyl-6-méthyl-4/3H-pyrimidone, la 2-3-(1-2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6-diméthylamino-4/3H-pyrimidone.

- Les substances de départ utilisées dans les procédés a) à k) ci-dessus, sont connues ou sont préparées selon des méthodes connues en elles-mêmes. Des procédés de préparation des substances de départ qui répondent aux formules générales II, III et V sont décrits dans D.J. Brown, "The Pyrimidines", Interscience Publ., J. Wiley & Sons, New York-London 1962, Suppl. I, 1970 et dans R.C. Elderfield, "Heterocyclic Compounds", Vol. VI, Wiley & Sons, New York-London 1957, Chapitres VII et VIII. Les composés qui répondent à la formule IV peuvent être obtenus à partir des 1-aryl-pipérazines correspondantes : lorsque X représente un atome de soufre, par réaction avec des composés de formule HS-A-Hal dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, lorsque X représente un groupement -N(R⁴)-, par réaction de ω-bromo-alcoyl-phthalimides et coupure du reste acide phthalique par hydrazinolyse et éventuellement introduction de R⁴ par acylation, suivie de la réduction de l'acylamine obtenue, à l'aide d'un hydrure métallique.

- L'on obtient les composés de formule générale VI par exemple en faisant réagir la 1-aryl-pipérazine correspondante avec une chlorhydrine ou une bromhydrine et transformation de la 1-(ω-hydroxyalcoyl)-4-aryl-pipérazine obtenue de la sorte, en ester réactif, par exemple en ester de l'acide chlorhydrique, en mettant en oeuvre des méthodes connues en elles-mêmes, par exemple par traitement par du chlorure de thionyle.

L'on obtient les composés de formule VII par exemple par phosgénation ou par thiophosgénation de composés de formule NC-W-NH₂.

- Les composés de formule VIII peuvent être obtenus en mettant

en oeuvre le procédé qui sera décrit plus loin, à partir d'un composé de formule générale VII que l'on fait réagir avec un composé de formule IV dans laquelle X représente un groupement $-N(R^4)-$.

- 5 Les composés qui répondent à la formule générale X dans lesquels W représente un reste vinyène, peuvent être préparés à partir de nitriles d'acides β -oxo-alcanecarboxyliques substitués de façon appropriée, et d'ammoniaque, tandis que les composés de formule générale X dans lesquels W représente un groupement o-phé-
10 nylène ou naphtylène, peuvent être préparés à partir des composés de formule $NC-W-NO_2$, par réduction.

Les isothiocyanates de formule XI peuvent être obtenus en faisant réagir des composés de formule IV dans lesquels -X- représente un groupement $-NH-$, avec du sulfure de carbone, et en
15 oxydant les acides dithiocarbamiques obtenus, à l'aide d'un hypohalogénite, par exemple à l'aide d'hypochlorite de sodium.

Les composés de formule XII dans lesquels P a la signification représentée par la formule XIIa, sont obtenus en faisant réagir des composés de formule II avec des N-acétyl-alcoylène-
20 diamines et en coupant ensuite le groupement acétyle, ou bien en faisant réagir des composés de formule V avec le N-(ω -chloro-alcoyl)-acétamide et en coupant ensuite le groupement acétyle. L'on peut également utiliser le reste N-bornylène-(2) comme groupement de protection à la place du groupement N-acétyle (cf. la
25 demande de brevet allemand publiée (OS) 1 770 557).

Les composés de formule générale XIII dans lesquels Q a la signification représentée par la formule XIIa, peuvent être obtenus à partir d'amines de formule XII dans lesquelles P correspond à la formule XIIa, et d'éthylènechlorhydrine.

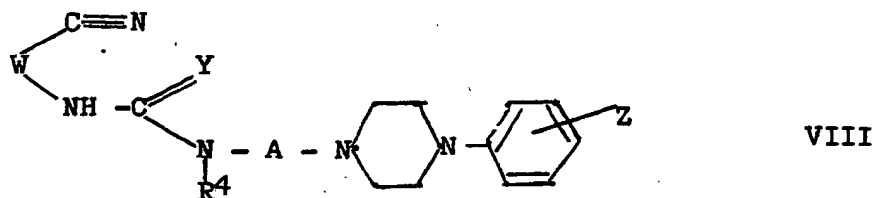
- 30 L'on peut obtenir un composé de formule générale XIV en faisant réagir un composé de formule XII dans lequel P a la signification représentée par la formule XIIa, avec un halogénure de 2-arylamino-éthyle.

L'on peut obtenir des composés de formule générale XVI dans
35 lesquels X est un atome d'oxygène, de la même manière que dans les procédés a) ou b) ci-dessus à partir de composés de formule II ou III et d'un composé de formule $HO-A-OH$, tandis que lorsque X est un atome de soufre, l'on peut procéder comme dans le procédé c) à partir de composés de formule V et d'un composé de formule
40 $HO-A-OH$, et transformation ultérieure du groupement hydroxy- en un

groupement hydroxy- estérifié réactif. Les composés de formule XIX sont obtenus, lorsque X représente un groupement -NH-, à partir d'un composé de formule XI que l'on fait réagir avec un composé de formule RNH_2 , après quoi l'on procède à la méthylation du groupement SH-, par exemple à l'aide d'iodure de méthyle en solution alcaline, et réaction du composé obtenu, avec de l'ammoniaque, tandis que lorsque X est un atome de soufre, l'on obtient les composés de formule XIX par alcoylation de la thiourée avec un composé de formule VI.

- 10 La présente invention a également pour objet de nouveaux dérivés d'arylpipérazinylalcoylurée qui répondent à la formule générale VIII, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques ; dans la formule VIII ci-après :

15



- 20 W représente un groupement 1,2-phénylène ou 1,2-naphtylène ou encore 2,3-naphtylène éventuellement substitué par un ou par plusieurs restes R^1 identiques ou différents, ou par un groupement alcoylène-dioxy- comportant de 1 à 2 atomes de carbone, R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle, alcényle, alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle ou cycloalcényle comportant de 5 à 6 atomes de carbone, un groupement phénylalcoyle dans lequel le reste alcoyle à chaîne droite ou ramifiée peut comporter de 1 à 6 atomes de carbone, un reste aryle,
- 30 un groupement carboxy- ou un groupement carboxyalcoyle comportant jusqu'à 7 atomes de carbone, ou un dérivé fonctionnel de tels groupements, un groupement hydroxy- ou mercapto-, un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans lesquels le reste alcoyle peut contenir jusqu'à 4 atomes de carbone,
- 35 un atome d'halogène, tel qu'un atome de fluor ou d'iode, et plus particulièrement un atome de chlore ou de brome, un groupement nitro- ou nitroso-, un groupement alcanoyle comportant de 1 à 7 atomes de carbone,

un groupement aroyle ou aralcanoyle dans lequel le reste alcanoyle peut contenir de 1 à 7 atomes de carbone ;

A représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

5 Y représente un atome d'oxygène ou de soufre,

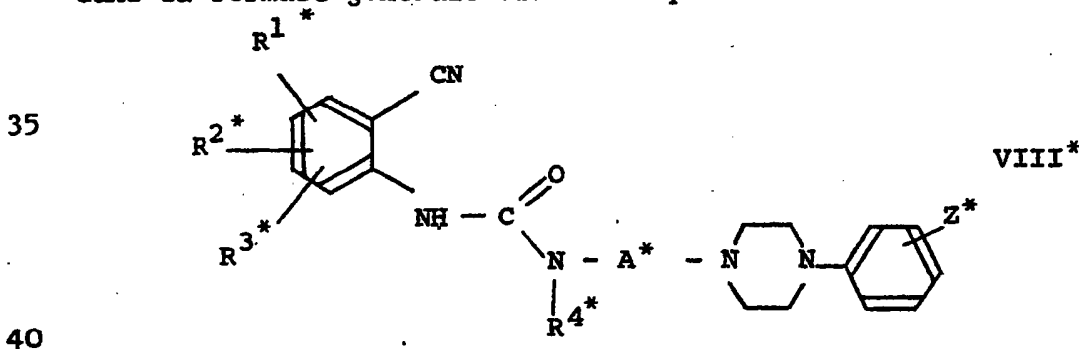
R⁴ représente un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou bien, également, un atome d'hydrogène lorsque Y représente un atome d'oxygène, et

10 Z représente un atome d'hydrogène, un ou plusieurs groupements alcoyle, alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée, contenant de 1 à 4 atomes de carbone, des groupements trifluorométhyle ou des atomes de fluor, de chlore ou de brome.

Les substituants désignés par W, R¹, R⁴, A et Z dans la formule générale VIII ont, en outre, les mêmes significations que celles
15 qui ont été indiquées plus haut.

Les composés de formule générale VIII conformes à la présente invention, possèdent des propriétés pharmacologiques de grande valeur, notamment une action hypotensive et analgésique, qui sont comparables aux propriétés précitées des dérivés de pyrimidone-(4)
20 de formule générale I. Les nouveaux composés et leurs sels pharmacologiquement compatibles, avec des acides minéraux ou organiques, peuvent de ce fait être utilisés en tant que produits thérapeutiques de grande valeur. Ils constituent cependant également des
25 produits intermédiaires précieux pour la préparation d'autres composés, en particulier de composés pharmacologiquement actifs, comme, par exemple, pour la préparation de dérivés de pyrimidone-(4) qui répondent à la formule générale I.

Dans cette classe de composés, l'on donne une préférence particulière aux dérivés d'arylpipérazinylalcoylurée qui répondent
30 à la formule générale VIII* et à leurs formes tautomères possibles, ainsi qu'à leurs sels avec des acides minéraux ou organiques ; dans la formule générale VIII* ci-après :



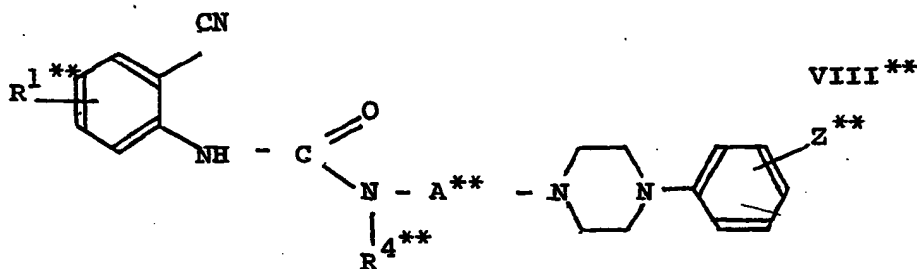
A* représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée comportant de 2 à 4, et de préférence de 2 à 3, atomes de carbone,

R⁴* représente un atome d'hydrogène ou un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 4 atomes de carbone,

Z* représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou de chlore, un groupement alcoyle, méthyle de préférence, ou un groupement alcoxy-, comportant de 1 à 4 atomes de carbone,

R¹*, R²* et R³* sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou alcoxy- comportant de 1 à 6, et de préférence de 1 à 4, atomes de carbone, un groupement phényle, un groupement carboxy-, carboxyméthyle, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, un groupement carbamoyl de préférence non substitué ou un groupement cyano-, un groupement hydroxy-, un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans lesquels le reste alcoyle peut comporter de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome, un groupement alcanoyl comportant de 2 à 4 atomes de carbone, le groupement benzoyl ou le groupement benzyle,

et principalement des composés qui répondent à la formule générale VIII** ci-dessous, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques :



dans laquelle :

R¹** représente un atome d'hydrogène, un à deux groupements alcoyle et/ou alcoxy- saturés comportant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence des groupements méthyle, éthyle, méthoxy- et/ou éthoxy-, et/ou des atomes de chlore ou de brome, en particulier en position 6- et/ou 7-, ou trois groupements méthoxy-, de préférence en positions 6-, 7- et 8-,

R⁴** représente un groupement alcoyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupement méthyle ou éthyle,

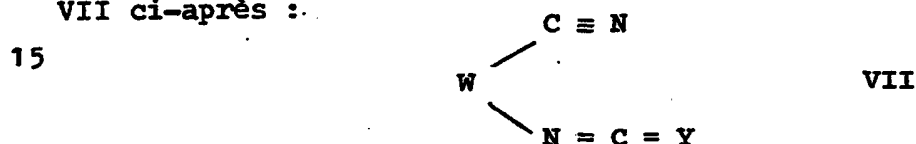
ou un atome d'hydrogène,

A** représente un groupement éthylène ou triméthylène, et

Z** représente un atome de fluor ou de chlore, de préférence en position ortho- ou para-, un groupement méthyle, de préférence en position méta-, ou un groupement méthoxy- ou éthoxy-, de préférence en position ortho-, ainsi, également, qu'un atome d'hydrogène.

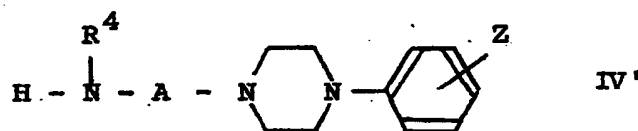
La présente invention a en outre pour objet des procédés de préparation de composés qui répondent à la formule générale VIII et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides organiques ou minéraux, lesquels procédés sont caractérisés en ce que :

a) l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale VII ci-après :



dans laquelle :

Y et W ont les significations mentionnées pour la formule VIII, avec un composé qui répond à la formule IV' ci-après :



25

dans laquelle :

A et Z ont les significations mentionnées pour la formule VIII, et R⁴ représente un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée comportant de 1 à 6 atomes de carbone ou, lorsque Y qui se

30 trouve dans la formule VII représente un atome d'oxygène, R⁴ peut également être un atome d'hydrogène ;

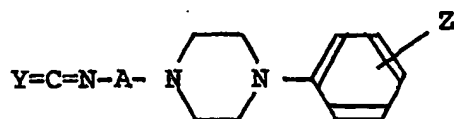
b) ou bien, dans le cas où l'on désire préparer des composés de formule générale VIII dans lesquels R⁴ est un atome d'hydrogène et les autres restes ont la signification susdite, l'on fait réa-

35 gir un composé qui répond à la formule générale X ci-après :



dans laquelle W a les mêmes significations que celles mentionnées pour la formule VIII,

40 avec un composé qui répond à la formule XI ci-après :



XI

5

dans laquelle :

Y est un atome d'hydrogène et

A et Z ont les significations mentionnées pour la formule VIII,

et l'on transforme, si on le désire, un composé libre obtenu en
10 ses sels, ou un sel obtenu en le composé libre ou en un autre sel,
par exemple en un sel pharmacologiquement compatible.

La réaction du composé de formule VII avec le composé de formule IV,
conformément au procédé a), est effectuée dans un solvant or-

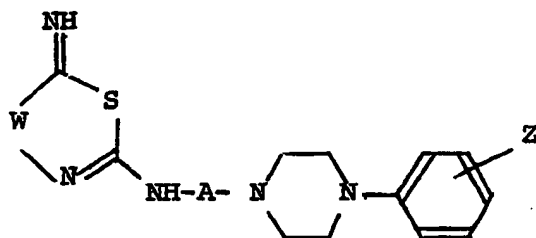
ganique non polaire tel, par exemple, qu'un hydrocarbure, en par-
15 ticulier le benzène, le toluène ou le xylène, ou dans un hydrocar-
bure halogéné tel que le chloroforme ou le trichloréthylène, ou
bien également dans un solvant polaire, par exemple dans une cé-
tone telle que l'acétone, ou dans un amide d'acide gras fortement

20 polaire, tel que le diméthylformamide, à des températures compri-
ses entre 0° C et 150° C, de préférence à la température d'ébulli-
tion du solvant. La réaction conforme au procédé b) est réalisée
de préférence dans un solvant organique inerte tel que, par exemple,
l'un de ceux qui ont été mentionnés plus haut, le cas échéant à

25 température élevée, de préférence à la température d'ébullition
du solvant.

La présente invention a également pour objet de nouvelles
1,3-thiazines substituées par une base, qui répondent à la formule
générale IX ci-après, et leurs sels avec des acides minéraux ou
organiques :

30



IX

35

dans laquelle :

A représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou rami-
fiée comportant de 1 à 6 atomes de carbone,

40 Z représente un atome d'hydrogène, un ou plusieurs groupements

alcoyle, alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée comportant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, des groupements trifluorométhyle ou des atomes de fluor, de chlore ou de brome, W représente un reste vinyène :



- ou un groupement 1,2-phénylène ou 1,2-naphtylène ou encore 2,3- naphtylène, éventuellement substitué par un ou plusieurs restes R^1 identiques ou différents, ou par un groupement al-
- 10 coylènedioxo- comportant de 1 à 2 atomes de carbone, R^1 et R^2 étant identiques ou différents et représentant un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle, alcényle, alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée, qui comporte de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle ou cycloalcényle comportant
- 15 de 5 à 6 atomes de carbone, un groupement phénylalcoyle dans lequel le reste alcoyle à chaîne droite ou ramifiée peut comporter de 1 à 6 atomes de carbone,
- un reste aryle,
- un groupement carboxy- ou un groupement carboxyalcoyle comportant jusqu'à 7 atomes de carbone, ou un dérivé fonctionnel de
- 20 ces groupements,
- un groupement hydroxy-, ou mercapto-,
- un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans lesquels le reste alcoyle peut contenir jusqu'à 4 atomes de carbone,
- 25 un atome d'halogène tel qu'un atome de fluor ou d'iode, et plus particulièrement un atome de chlore ou de brome,
- un groupement nitro- ou nitroso-,
- un groupement alcanoyale comportant de 1 à 7 atomes de carbone,
- un groupement aroyle ou aralcanoyale, dans lequel le reste alcanoyale peut contenir de 1 à 7 atomes de carbone.
- 30

Les substituants désignés par W, R^1 , R^2 , A et Z dans la formule générale IX ont, par ailleurs, les significations mentionnées plus haut.

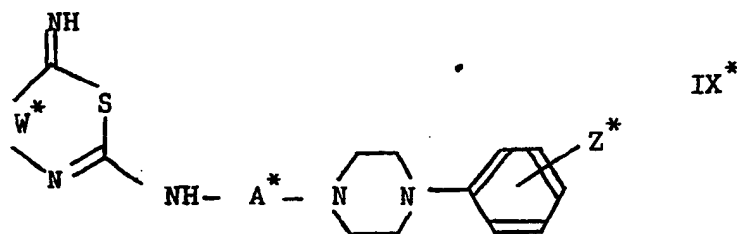
Les composés de formule générale IX conformes à la présente in-

35 vention, possèdent des propriétés pharmacologiques de grande valeur, telles qu'une action hypotensive et une action analgésique qui sont comparables aux propriétés susmentionnées des dérivés de la pyrimidone-(4) de formule générale I. C'est la raison pour laquelle les nouveaux composés et leurs sels pharmacologiquement

40 compatibles avec des acides minéraux ou organiques sont utilisés

en tant qu'agents thérapeutiques de grande valeur. Ils constituent cependant également des produits intermédiaires précieux pour la préparation d'autres composés, en particulier de composés pharmacologiquement actifs, comme, par exemple, pour la préparation de dérivés de pyrimidone -(4) de formule générale I.

Dans cette classe de composés, ceux qui sont particulièrement préférés sont les 1,3-thiazines de formule générale IX* ci-après et leurs sels avec des acides organiques ou minéraux :

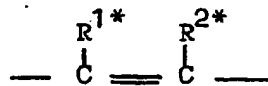


dans laquelle :

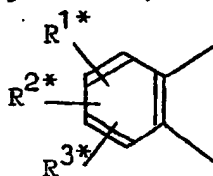
A* représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée comportant de 2 à 4, et de préférence de 2 à 3, atomes de carbone,

Z* représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou de chlore, un groupement alcoyle, de préférence méthyle, ou un groupement alcoxy- comportant de 1 à 4 atomes de carbone,

W* représente un reste vinylène



ou un reste o-phénylène :



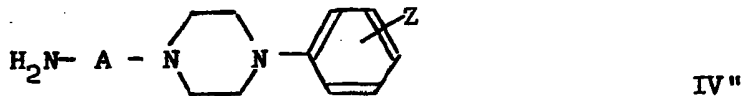
dans lesquels R1*, R2* et R3* sont identiques ou différents ou représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou alcoxy- comportant de 1 à 6, et de préférence de 1 à 4, atomes de carbone, un groupement phényle, un groupement carboxy-, carboxyméthyle, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, carbamoyle de préférence non substitué ou cyano-, un groupement hydroxy-, un groupement amino-,

alcoylamino- ou dialcoylamino- dans lesquels le groupement alcoyle peut comporter de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome, un groupement alcanoyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, le groupement benzoyle ou le groupement benzyle.

La présente invention a par ailleurs pour objet un procédé de préparation de composés de formule générale IX et de leurs sels avec des acides organiques ou minéraux, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale VII ci-après :



dans laquelle Y et W ont les significations mentionnées en liaison avec la formule IX, avec un composé qui répond à la formule IV'' ci-après :



dans laquelle A et Z ont les significations mentionnées en liaison avec la formule IX, et l'on transforme, si on le désire, un composé libre obtenu en ses sels ou un sel obtenu en le composé libre ou en un autre sel, en particulier en un sel pharmacologiquement compatible.

La réaction du composé de formule VII avec le composé de formule IV'' est effectuée dans un solvant organique non-polaire tel, par exemple, qu'un hydrocarbure, notamment le benzène, le toluène ou le xylène, ou un hydrocarbure halogéné tel que le chloroforme ou le trichloréthylène, à des températures comprises entre 0° C et 150° C, et de préférence à la température d'ébullition du solvant.

Selon les conditions de la réaction, l'on obtient les nouveaux composés à l'état libre ou sous la forme de leurs sels, ces formes pouvant être transformées les unes dans les autres d'une manière connue en elle-même. La préparation de sels, en particulier de sels non toxiques, pharmacologiquement compatibles, avec des acides minéraux ou organiques, peut être réalisée à la manière usuelle, par exemple par traitement des bases libres par la quantité requise d'acide, ou par traitement par des échangeurs d'anions

appropriés. Parmi les acides minéraux que l'on peut mettre en oeuvre, l'on peut citer, par exemple : les hydracides tels que l'acide chlorhydrique ou l'acide bromhydrique, ainsi que l'acide sulfurique, l'acide phosphorique ou l'acide amidosulfonique. Parmi

5 les acides organiques, l'on mentionnera à titre d'exemples : l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide lactique, l'acide glycolique, l'acide gluconique, l'acide oxalique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide succinique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide acéturique, l'acide benzoïque, l'acide salicylique, 10 que , l'acide pamoïque, l'acide méthanesulfonique, l'acide 9 -hydroxy-éthanesulfonique, l'acide polygalacturonique, l'acide polyvinylcarbonique ou l'acide éthylènediaminetétracétique.

Les sels des composés conformes à la présente invention peuvent être aisément ou difficilement solubles dans l'eau, les sels difficilement solubles pouvant être utilisés en particulier pour la 15 préparation de formes retard des composés conformes à la présente invention.

L'invention se rapporte également aux modes de réalisation des procédés dans lesquels l'on part d'un composé que l'on peut obtenir en tant que produit intermédiaire au cours de l'un quelconque 20 des stades du procédé, après quoi l'on réalise les stades complémentaires du procédé, ou bien l'on interrompt le procédé à l'un quelconque de ces stades, ou bien l'on prépare un composé utilisé comme substance de départ, dans les conditions de la réaction, ou 25 bien on l'utilise sous la forme d'un dérivé réactif ou d'un sel.

L'on utilise comme substances de départ pour les procédés qui font l'objet de la présente invention, de préférence des substances qui conduisent aux composés mentionnés plus haut comme présentant une valeur particulièrement grande.

30 L'on peut préparer des médicaments qui contiennent un ou plusieurs des composés conformes à la présente invention sous la forme de leurs bases libres ou sous celle d'un sel d'addition avec un acide, pharmacologiquement compatible, en tant que constituant actif, le cas échéant également en mélange avec d'autres substances pharmacologiquement actives. Ces médicaments peuvent être préparés à la manière usuelle, en combinant le constituant actif avec 35 un véhicule pharmaceutique tel qu'une charge, un diluant, un correctif et/ou d'autres constituants usuels des médicaments. Les médicaments peuvent être préparés, par exemple, sous forme solide, 40 en tant que comprimés ou que capsules, ou sous forme liquide, en

solutions ou en suspensions. Le véhicule pharmaceutique peut également contenir les additifs usuels de dilution ou de réalisation de comprimés, notamment de la poudre de cellulose, de l'amidon de maïs, du lactose et du talc, ainsi qu'il est usuel de les mettre
5 en oeuvre dans les buts précités.

La fabrication des préparations pharmaceutiques est réalisée d'une manière connue en elle-même, par exemple en mettant en oeuvre les procédés classiques de mélange, de granulation ou de dragéification. Les préparations pharmaceutiques comprennent environ 0,1%
10 à 75%, et de préférence environ 1% à 50%, du constituant actif. L'administration peut avoir lieu par voie entérale, par exemple par voie orale, ou par la voie parentérale, les doses unitaires étant comprises entre 1 et 100 mg, et de préférence entre 10 et 50 mg de constituant actif. Les doses indiquées peuvent être adminis-
15 trées une à quatre fois par jour, par exemple aux repas et/ou le soir. La dose unitaire, la fréquence d'administration et la durée du traitement sont, par ailleurs, déterminées par la nature et la gravité de la maladie.

La présente invention a en conséquence également pour objet
20 des médicaments, en particulier pour le traitement de l'hypertension, lesquels médicaments sont caractérisés par leur teneur en un ou en plusieurs des composés conformes à la présente invention, à l'état libre ou sous la forme de leurs sels pharmacologiquement compatibles ; la présente invention a également pour objet la pré-
25 paration de ces médicaments.

EXEMPLE D'UNE CHARGE POUR LA FABRICATION DE 75 000 COMPRIMES
CONTENANT 20 mg DE CONSTITUANT ACTIF

Constituants :

1,500 kg de 2-[3-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-diméthoxy-4[3H]-quinazolone
30 6,000 kg d'amidon de maïs
4,875 kg de lactose
0,225 kg de silice amorphe
0,300 kg de laurylsulfate de sodium
35 0,375 kg de polyvinylpyrrolidone
1,200 kg de pectine
0,375 kg de talc
0,150 kg de stéarate de magnésium
15,000 kg

40 L'on mélange le constituant actif, l'amidon de maïs, le lac-

tose, la silice amorphe et le laurylsulfate de sodium, et on les tamise. L'on humecte ce mélange d'une solution de la polyvinyl-pyrrolidone dans 2,4 l d'alcool, et on le granule par passage à travers un tamis dont la largeur de mailles est de 1,25 mm. L'on sèche le granulat à 40° C et on le mélange avec la pectine, le talc et le stéarate de magnésium. Ce mélange est comprimé sur une machine circulaire à fabriquer des comprimés, pour donner lieu à des comprimés de 8 mm de diamètre, qui pèsent 200 mg.

EXEMPLE D'UNE CHARGE POUR LA FABRICATION DE 200 000 capsules

10 CONTENANT 20 mg DE CONSTITUANT ACTIF

Constituants :

4,000 kg de 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propyl-amino-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone

15,990 kg de cellulose microcristalline

15 0,010 kg de silice amorphe

20,000 kg

L'on mélange intimement le constituant actif sous une forme finement pulvérisée, la cellulose microcristalline et la silice amorphe non comprimée, et l'on introduit le mélange dans des capsules en gélatine dure de format 4.

Les exemples qui vont suivre sont donnés à titre d'illustration de l'invention, dont ils ne constituent cependant pas une limitation.

EXEMPLES

25 EXEMPLE 1

2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-3-phényl-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone (a)

L'on chauffe 5 g (0,0158 mole) de 2-chloro-3-phényl-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone et 11,8 g (0,0474 mole) de 1-(3-amino-propyl)-4-(2-méthoxy-phényl)-pipérazine conjointement avec 80 ml d'éthanol durant 8 heures dans un autoclave à agitation, à 130° C. Après refroidissement l'on concentre la solution limpide sous vide, l'on reprend le résidu par du chloroforme et on l'épuise totalement à l'aide d'acide chlorhydrique 2N. L'on ajuste le pH de la solution dans l'acide chlorhydrique, à pH 8 à l'aide d'une solution aqueuse d'ammoniaque, ce qui provoque la précipitation du produit à l'état cristallin ; ce dernier est alors séparé par essorage. Après séchage sous vide et cristallisation dans de l'éthylester de l'acide acétique, l'on obtient 6,0 g de

30

35

40 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-3-phényl-

6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone, qui fond à 163-164° C (rendement : 72% de la théorie).

L'on obtient de la même manière, en mettant en oeuvre les produits de départ appropriés, la 2-/N-éthyl-2-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-éthylamino/-3-butyl-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone; le point de fusion du chlorhydrate est de 221-222° C (dans un mélange d'éthylester de l'acide acétique et de chloroforme) ; le rendement est de 15% de la théorie.

10 EXEMPLE 2-2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-méthyl-4/3H/-pyrimidone (a)

L'on mélange intimement ensemble 3,12 g (0,02 mole) de 2-méthylmercapto-6-méthyl-4/3H/-pyrimidone et 6,24 g (0,025 mole) de 1-(3-aminopropyl)-4-(2-méthoxy-phényl)-pipérazine, et l'on chauffe durant 30 minutes à 180° C. L'on décompose la masse fondue 15 limpide à l'aide d'éthanol, après refroidissement à 80° C, l'on fait bouillir encore une fois pendant peu de temps, et l'on sépare par essorage le produit, après refroidissement. Après séchage sous vide, l'on obtient 4,7 g de 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-méthyl-4/3H/-pyrimidone qui fond à 198° C 20 (rendement : 66% de la théorie).

L'on obtient de la même manière, en mettant en oeuvre les produits de départ appropriés, les composés suivants :

la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-5-chloro-6-méthyl-4/3H/-pyrimidone, qui fond à 155° C (dans un mélange 25 d'éthylester de l'acide acétique et d'éther de pétrole = 2/3) ; rendement: 58,5% de la théorie, (b)

la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-amino-4/3H/-pyrimidone, qui fond à 170° C (dans un mélange d'éthylester de l'acide acétique et d'éther de pétrole = 2/3) ; rendement : 83% 30 de la théorie, (c)

la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-5-carbéthoxy-4/3H/-pyrimidone, qui fond à 168° C (dans un mélange d'acétone et d'éther de pétrole = 1/4)(d); rendement : 81% de la théorie,

la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-benzyl-4/3H/-pyrimidone, qui fond à 132° C (dans de l'acétone) ; rendement : 82,5% de la théorie, (e) 35

la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-méthyl-5-butyl-4/3H/-pyrimidone, qui fond à 140° C (dans de l'acétone) ; rendement : 86% de la théorie, (f)

40 la 2-/3-(1-2-/méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-pro-

- pyl-4/ $\sqrt{3}$ H/-pyrimidone, qui fond à 132° C (dans un mélange d'acé-
tone et de méthanol = 1/1) ; rendement 85% de la théorie, (g)
la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-5-cyano-
4/ $\sqrt{3}$ H/-pyrimidone, qui fond à 167° C (dans un mélange de chloroforme
5 et de méthanol = 2/3) ; rendement : 78% de la théorie,
la 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{3}$ -chloro-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylamino-3-allyl-
5-éthoxycarbonyl-4/ $\sqrt{3}$ H/-pyrimidone, (i) le sel avec l'acide maléique
fond à 151° C (dans de l'éthanol) ; rendement : 91% de la théorie,
la 2- $\sqrt{4}$ -(1- $\sqrt{2}$ -chloro-phényl)-pipérazinyl-4)-butylamino-3-phénéthyl-
10 5-éthoxycarbonyl-4/ $\sqrt{3}$ H/-pyrimidone, sous forme d'huile ; rendement :
72,5% de la théorie, (j)
la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-3-éthyl-5-
benzoyl-4/ $\sqrt{3}$ H/-pyrimidone ; le chlorhydrate fond à 179-180° C ;
rendement : 85% de la théorie, (k).
- 15 EXEMPLE 3 - 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylmercap-
to-4/ $\sqrt{3}$ H/-quinazolone (a)

L'on dissout 3,56 g (0,02 mole) de 2-mercapto-4/ $\sqrt{3}$ H/-quinazolone
dans 20 ml de diméthylformamide anhydre et l'on ajoute à cette
solution 1,2 g (0,02 mole) d'une suspension à 50% d'hydrure de
20 sodium dans de l'huile minérale. Une fois le dégagement d'hydro-
gène terminé, l'on ajoute goutte à goutte, sous agitation, une
solution de 5,1 g (0,02 mole) de 1-(2-chloréthyl)-4-(2-méthoxy-
phényl)-pipérazine dans 20 ml de diméthylformamide, et l'on chauffe
ensuite le mélange durant une heure à 80° C. Le mélange réac-
25 tionnel est dilué par 500 ml d'eau, totalement épuisé à l'aide de
chloroforme, après quoi l'extrait est séché sur du carbonate de
potassium calciné, et il est évaporé sous vide. Le résidu est
cristallisé dans un mélange 1:1 de cyclohexane/éthylester de
l'acide acétique. L'on obtient 3,9 g de 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-
30 pipérazinyl-4)-éthylmercapto-4/ $\sqrt{3}$ H/-quinazolone qui fond à 155° C
(rendement : 49,2% de la théorie).

L'on obtient de la même manière, en mettant en oeuvre les pro-
duits de départ appropriés, les composés suivants :

la 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{2}$ -éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylmercapto-6,7-
35 diméthoxy-4/ $\sqrt{3}$ H/-quinazolone, qui fond à 172-173° C (dans du mé-
thanol) ; rendement : 36% de la théorie, (b)
la 2- $\sqrt{3}$ -(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylmercapto-3-isopropyl-
6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3}$ H/-quinazolone ; point de fusion du maléate :
168° C (dans un mélange d'éthylester de l'acide acétique et de
40 chloroforme). Rendement : 50,1% de la théorie., (c)

- La 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylmercapto-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone, qui fond à 196-197° C (dans du méthanol) ; rendement : 49,4% de la théorie, (d).
- La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone, qui fond à 179-180° C (dans du méthanol) ; rendement : 25,6% de la théorie, (e).
- La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{3}$ -méthyl-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone, qui fond à 230-231° C ; (dans du méthanol) ; rendement : 29,4% de la théorie, (f).
- 10 La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-3-butyl-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone, sous forme d'huile ; l'oxalate fond à 151° C (dans un mélange 95:5 d'ester acétique et de méthanol) ; rendement : 27,1% de la théorie, (g).
- La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-3-phénéthyl-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone, sous forme d'huile, (h) ; le maléate fond à 149-150° C (dans un mélange 95:5 d'ester acétique et de chloroforme ; le rendement est de 42,2% de la théorie.
- La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-3-cyclohexyl-5-acétyl-4/ $\sqrt{3H}$ -pyrimidone, sous forme d'huile, (i) ;
- 20 l'oxalate fond à 181-182° C (dans du méthanol) ; le rendement est de : 66,1% de la théorie.
- La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-5-butyl-6-méthyl-4/ $\sqrt{3H}$ -pyrimidone, qui fond à 121° C (dans de l'éthanol) ; le rendement est de 70,5% de la théorie, (j).
- 25 La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-3-butyl-5-benzoyl-4/ $\sqrt{3H}$ -pyrimidone, sous forme d'huile ; le rendement est de 60,9% de la théorie, (k).
- La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{3}$ -méthyl-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-3-benzyl-5-éthoxycarbonyl-4/ $\sqrt{3H}$ -pyrimidone, sous forme d'huile ; le
- 30 rendement est de 46,1% de la théorie, (l).
- La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-3-éthyl-6-méthoxycarbonylméthyl-4/ $\sqrt{3H}$ -pyrimidone, sous forme d'huile ; le rendement est de 53,4% de la théorie, (m).
- EXEMPLE 4 - 2- $\sqrt{2}$ -(1-phénylpipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione (a)
- 35

a) L'on fait bouillir à reflux durant 30 minutes, 12,9 g (0,0585 mole) de 2-isothiocyanato-4,5-diméthoxy-benzonitrile et 12,0 g (0,0585 mole) de 1-(2-amino-éthyl)-4-phényl-pipérazine, dans 100 ml de benzène anhydre. L'on refroidit le mélange réactionnel à 20° C, l'on sépare par essorage le produit cristallin, l'on

40

sèche et l'on extrait à chaud à l'aide de méthanol, au moyen d'une colonne de carton Thiele. L'on obtient 21,3 g de 2-[2-(1-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino]-4-imino-6,7-diméthoxy-3,4-dihydro-benzo[3,1]thiazine qui fond à 185-186° C ; le rendement est de 85,5% de la théorie.

b) L'on dissout 5 g de la 2-[2-(1-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino]-4-imino-6,7-diméthoxy-3,4-dihydro-benzo[3,1]thiazine dans 50 ml de monoéthyléther d'éthylèneglycol, l'on ajoute à cette solution 10 ml d'une solution méthanolique à 30% d'hydroxyde de benzyl-triméthylammonium, et l'on chauffe durant 10 minutes au bain d'eau bouillante. L'on dilue la solution refroidie par 100 ml d'eau, on lui ajoute du charbon actif, on filtre et on ajuste le pH à 6,5 à l'aide d'acide acétique. L'on épuise la solution aqueuse par du chlorure de méthylène, l'on sèche la phase dans le chlorure de méthylène, sur du sulfate de sodium calciné, et on la concentre sous vide. Le résidu est extrait à chaud par de l'acétone, d'une colonne en carton Thiele. L'on obtient 3,5 g de 2-[2-(1-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino]-6,7-diméthoxy-4[3H]-quinazolinethione qui fond à 213-214° C ; le rendement est de 70% de la théorie.

c) L'on dissout 5 g de la benzo[3,1]thiazine décrite en a), dans 50 ml de triamide de l'acide hexaméthylphosphorique, l'on ajoute à cette solution, 1,6 g d'hydroxyde de potassium dans 10 ml d'éthanol, et l'on chauffe durant 10 minutes à 100° C. L'on dilue la solution par 100 ml d'eau et on la traite comme décrit en b) ci-dessus. L'on obtient 4,15 g de 2-[2-(1-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino]-6,7-diméthoxy-4[3H]-quinazolinethione qui fond à 212-214° C ; le rendement est de 83% de la théorie.

L'on obtient de la même manière, en mettant en oeuvre les produits de départ appropriés, la 2-[2-(1-[4-fluoro-phényl]-pipérazinyl-4)-éthylamino]-6,7-diméthoxy-4[3H]-quinazolinethione qui fond à 214° C (dans du méthanol), avec un rendement de 24,8% de la théorie. (b)

EXEMPLE 5 - 2-[3-(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-diméthoxy-4[3H]-quinazolinethione (a)

L'on fait bouillir à reflux durant 20 minutes, ensemble, 11,0 g (0,05 mole) de 2-isothiocyanato-4,5-diméthoxy-benzonitrile et 11,7 g (0,05 mole) de 1-(3-amino-propyl)-4-m-tolyl-pipérazine, dans 150 ml d'acétone. Après refroidissement du mélange réactionnel à -10° C, l'on sépare par essorage le précipité cristallin, et on le cristallise à deux reprises dans de l'éthanol. L'on ob-

tient 19,3 g de 2-[3-(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-diméthoxy-4[3H]-quinazolinethione qui fond à 206-207° C ; le rendement est de 92% de la théorie.

- L'on obtient de la même manière, en mettant en oeuvre les produits de départ appropriés, les composés suivants :
- 5 la 2-[4-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-butylamino]-6,7-diméthoxy-4[3H]-quinazolinethione, qui fond à 207-208° C (dans du méthanol) ; rendement : 90% de la théorie ; (b)
- la 2-[4-(1-[2-chloro-phényl]-pipérazinyl-4)-butylamino]-6,7-
- 10 diméthoxy-4[3H]-quinazolinethione, qui fond à 217-218° C (dans le méthanol) ; rendement : 86% de la théorie ; (c)
- la 2-[3-(1-[2-éthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-
- diméthoxy-4[3H]-quinazolinethione, qui fond à 203° C (dans le méthanol) ; rendement : 64% de la théorie ; (d)
- 15 la 2-[3-(1-[2-éthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-7-méthyl-4[3H]-quinazolinethione, qui fond à 188° C (dans le chloroforme) ; rendement : 87% de la théorie ; (e)
- la 2-[3-(1-[2-éthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-
- diéthoxy-4[3H]-quinazolinethione, qui fond à 202° C (dans du
- 20 méthanol) ; rendement : 85% de la théorie ; (f)
- la 2-[3-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6-méthoxy-7-butoxy-4[3H]-quinazolinethione, qui fond à 189° C (dans de l'acétone) ; rendement : 43% de la théorie ; (g)
- la 2-[3-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-7-chloro-
- 25 4[3H]-quinazolinethione, qui fond à 198,5-199,5° C (dans de l'éthyl-ester de l'acide acétique) ; rendement : 66% de la théorie ; (h)
- la 2-[3-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-méthylènedioxy-4[3H]-quinazolinethione, qui fond à 220° C (dans un mélange 3:1 d'éthanol et de chloroforme) ; rendement : 87,8% de la
- 30 théorie ; (i)
- la 2-[2-(1-[2-éthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-éthylamino]-6,7-diméthoxy-4[3H]-quinazolinethione, qui fond à 189-190° C (dans de l'acétone) ; rendement : 78,7% de la théorie ; (j)
- la 2-[3-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-
- 35 diméthoxy-4[3H]-quinazolinethione, qui fond à 209-210° C (dans le méthanol) ; rendement : 49% de la théorie ; (k)
- la 2-[3-(1-[2-chloro-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-
- diméthoxy-4[3H]-quinazolinethione, qui fond à 224° C (dans le méthanol) ; rendement : 85% de la théorie ; (l)
- 40 la 2-[3-(1-[2-méthyl-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-

diméthoxy-4/ $\sqrt{3}$ H/-quinazolinethione, qui fond à 219-220° C (dans le méthanol) ; rendement : 93% de la théorie ; (m)

la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6,7-diméthyl-4/ $\sqrt{3}$ H/-quinazolinethione, qui fond à 139° C (dans le

5 méthanol) ; rendement : 87% de la théorie ; (n)

la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6-chloro-4/ $\sqrt{3}$ H/-quinazolinethione, qui fond à 209-210° C (dans le méthanol) ; rendement : 89% de la théorie ; (o)

la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6-bromo-10 7-méthyl-4/ $\sqrt{3}$ H/-quinazolinethione, qui fond à 212° C (dans un mélange 3:1 d'éthanol et de chloroforme) ; rendement : 92% de la théorie ; (p)

la 2- $\sqrt{3}$ -(1-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6,7,8-triméthoxy-4/ $\sqrt{3}$ H/-quinazolinethione, qui fond à 177° C (dans le méthanol) ;

15 rendement : 75% de la théorie. (q)

EXEMPLE 6 - 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3}$ H/-quinazolone (a)

a) L'on fait bouillir à reflux durant 20 minutes dans 60 ml d'acétone anhydre, 4,08 g (0,02 mole) de 2-isocyanato-4,5-diméthoxy-benzonitrile et 4,98 g (0,02 mole) de 1-(3-amino-propyl)-4-20 (2-méthoxy-phényl)-pipérazine. L'on filtre la solution chaude à la trompe sur de la terre d'infusoires et on l'évapore sous vide. Le résidu est chromatographié sur du gel de silice neutre (0,05-0,2) à l'aide d'un mélange 9:1 de chloroforme et de méthanol.

25 L'on obtient à partir de l'éluat concentré, 8,1 g de résidu qui est à nouveau cristallisé dans de l'isopropanol. L'on obtient 5,1 g de 1-(2-cyano-4,5-diméthoxy-phényl)-3-(3- $\sqrt{1}$ -(2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4/-propyl)-urée, qui fond à 151-154° C. La substance prend en masse à 158-162° C et fond à nouveau à 230° C.

30 b) L'on soumet à agitation durant 40 minutes à 40° C, 4,53 g (0,01 mole) de l'urée obtenue suivant a), avec 5,6 g (0,01 mole) de potasse caustique dans 10 ml d'éthanol et 1 ml de solution d'eau oxygénée à 10%, ce qui donne lieu à la formation d'un précipité jaunâtre. L'on verse le mélange réactionnel sur 200 ml 35 d'eau glacée et l'on ajuste le pH à 7-7,5, à l'aide de 6 ml d'acide acétique glacial.

L'on épuise la solution aqueuse par du chloroforme, l'on sèche l'extrait sur du sulfate de sodium et l'on évapore sous vide. Le résidu est cristallisé dans de l'isopropanol. L'on ob-40 tient 3,4 g de 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propyl-

amino-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone, qui fond à 234° C ; le rendement est de 75,1% de la théorie.

L'on obtient de la même manière, en mettant en oeuvre les produits de départ appropriés, les composés suivants :

- 5 la 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{4}$ -fluoro-phényl/-pipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone, qui fond à 249-250° C dans un mélange 4:1 d'éthylester de l'acide acétique et de dichlorométhane ; rendement : 44,5% de la théorie ; (b)
- 10 la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -chlorophényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone, qui fond à 227-228° C (dans un mélange 9:1 d'éthylester de l'acide acétique et de dichlorométhane) ; rendement : 45,9% de la théorie ; (c)
- 15 la 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{2}$ -éthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone, qui fond à 202-203° C (dans un mélange 95:5 d'éthylester de l'acide acétique et de dichlorométhane) ; rendement : 72,9% de la théorie ; (d)
- la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthyl-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone, qui fond à 228° C (dans de l'acétone) ; rendement : 52% de la théorie. (e)
- 20 EXEMPLE 7 - 2- $\sqrt{3}$ -(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone (a)

- a) L'on dissout 2,0 g (0,0044 mole) de 2- $\sqrt{3}$ -(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolinethione dans 40 ml de diméthylformamide qui contient 2,2 ml d'acide chlorhydrique 2N, et l'on ajoute 1 g d'oxyde de mercure - II à cette solution. Après l'avoir soumise à agitation durant une heure à 30° C, l'on dilue la suspension gris-clair par 200 ml d'eau, et l'on ajuste son pH à 7 à l'aide d'une solution saturée d'acétate de sodium. La suspension aqueuse est épuisée à l'aide de chloroforme, et l'extrait est concentré sous vide, après avoir été séché sur du sulfate de sodium. L'on cristallise le résidu dans un mélange 1:1 d'éthanol et d'éthylester de l'acide acétique. L'on obtient 1,5 g de 2- $\sqrt{3}$ -(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylamino-4/3H/-quinazolone qui fond à 184° C ; le rendement obtenu est de 78,1% de la théorie.
- 35

- b) On mélange 0,5 g (0,0011 mole) du composé de départ utilisé en a) ci-dessus, dans 80 ml d'acide acétique à 80%, avec 0,5 g (0,0022 mole) d'oxyde d'argent-I, durant 30 minutes à 50° C. La solution réactionnelle est filtrée à la trompe sur de la terre d'infusoires, son pH est ajusté à 7 à l'aide de lessive de soude
- 40

2 N et le traitement est poursuivi comme décrit en a) ci-dessus. L'on obtient 0,3 g de 2- $\sqrt{3}$ -(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone, qui fond à 183-184°C. Le rendement est de 62,5 % de la théorie.

5 EXEMPLE 8- 2- $\sqrt{4}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-butylamino-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone (a)

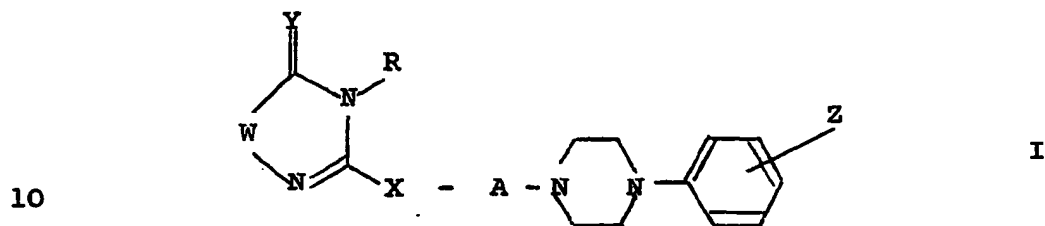
L'on met 11,3 g (0,0235 mole) de 2- $\sqrt{4}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-butylamino-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione en suspension dans 130 ml de monométhyléther d'éthylèneglycol, et
10 l'on ajoute à cette suspension, 36 ml d'une lessive aqueuse de potasse à 10 %, ce qui donne lieu à la formation d'une solution limpide. L'on ajoute alors lentement, sous agitation, 13 ml d'une solution à 30 % d'eau oxygénée, tandis que la température ne doit pas dépasser 40°C. L'on poursuit encore l'agitation durant 10 minutes à 40°C, ce qui entraîne la décoloration presque totale de la
15 solution, l'on dilue par 200 ml d'eau glacée et l'on ajuste le pH de la solution à 7, par addition d'acide acétique glacial. L'on épuise par du chlorure de méthylène, l'on sèche l'extrait sur du carbonate de potassium et on le concentre sous vide. L'on cristallise le résidu dans un mélange 1::1 d'éthanol et d'éthylester de
20 l'acide acétique. L'on obtient 8,0 g de 2- $\sqrt{4}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-butylamino-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone, qui fond à 185°C (rendement : 73 % de la théorie).

L'on obtient de la même manière, en mettant en oeuvre les
25 produits de départ appropriés, les composés suivants :
la 2- $\sqrt{4}$ -(1-chloro-phényl)-pipérazinyl-4)-butylamino-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone, qui fond à 208°C (dans un mélange 1:1 d'éthylester de l'acide acétique et d'éthanol) ; rendement : 61 % de la théorie ; (b)
30 la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone, qui fond à 195-196°C (dans de l'éthylester de l'acide acétique) ; rendement : 76 % de la théorie ; (c)
la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-7-méthyl-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone, point de fusion du monohydrate : 175°C (dans
35 de l'éthanol) ; rendement : 30 % de la théorie ; (d)
la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-diéthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone, qui fond à 183°C (dans l'éthylester de l'acide acétique) ; rendement : 64 % de la théorie ; (e)
la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6-
40 méthoxy-7-butyloxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone, qui fond à 151°C (dans

- l'éthylester de l'acide acétique) ; rendement : 69% de la théorie ; (f)
- la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-7-chloro-4- $\sqrt{3H}$ -quinazolone, qui fond à 211-212°C (dans de l'éthanol) ; rendement : 86,6 % de la théorie ; (g)
- 5 la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-méthylènedioxy-4- $\sqrt{3H}$ -quinazolone, qui fond à 247,5°C (dans un mélange 5:1 d'éthanol et de chloroforme) ; rendement : 69,2 % de la théorie ; (h)
- 10 la 2- $\sqrt{2}$ -(1-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4- $\sqrt{3H}$ -quinazolone, (i) qui fond à 239°C (dans un mélange 1:1 d'éthylester de l'acide acétique et d'éthanol) ; rendement : 52 % de la théorie ;
- la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-diméthyl-4- $\sqrt{3H}$ -quinazolone, qui fond à 187°C (dans un mélange 1:1 d'éthylester de l'acide acétique et d'acétonitrile) ; rendement : 36 % de la théorie ; (j)
- 15 la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6-chloro-4- $\sqrt{3H}$ -quinazolone, qui fond à 217°C (dans un mélange 1:1 d'éthylester de l'acide acétique et d'acétonitrile) ; rendement : 92 % de la théorie ; (k)
- 20 la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6-bromo-7-méthyl-4- $\sqrt{3H}$ -quinazolone (l), qui fond à 225°C dans un mélange 6:4 d'acétonitrile et de méthanol) ; rendement : 87 % de la
- 25 théorie ;
- la 2- $\sqrt{3}$ -(1-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7,8-triméthoxy-4- $\sqrt{3H}$ -quinazolone, qui fond à 193°C (dans un mélange 1:2 d'acétonitrile et de méthanol) ; rendement : 80 % de la théorie (m) ;

REVENDICATIONS

1/ Dérivés de la pyrimidone-(4) substitués par une base, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I ci-après, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec
5 des acides minéraux ou organiques :



dans laquelle :

15 R représente un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou alcényle à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle ou cycloalcényle comportant de 5 à 6 atomes de carbone, un reste phényle ou un groupement phénylcoyle dans lequel le reste alcoyle peut être à chaîne droite ou ramifiée et comporter de 1 à 6 atomes de carbone,

20 A représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée comportant de 1 à 6 atomes de carbone,

X représente un groupement $-N(R^4)-$ dans lequel R^4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée comportant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un atome de soufre,

25 Y représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, dans la mesure où Y est atome d'oxygène lorsque X est un atome de soufre,

30 Z représente un atome d'hydrogène, un ou plusieurs groupements alcoyle, alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée, dont chacun contient de 1 à 4 atomes de carbone, des groupements trifluorométhyle ou des atomes de fluor, de chlore ou de brome,

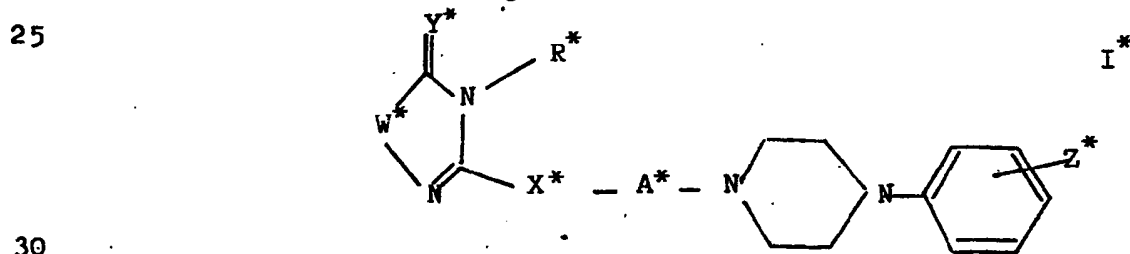
W représente un reste vinyène :



ou un groupement 1,2-phénylène ou 1,2-naphtylène ou 2,3-naphtylène, éventuellement substitué par un ou par plusieurs restes R^1 identiques ou différents, ou par un groupement

alcoylènedioxy- comportant de 1 à 2 atomes de carbone, R^1 et R^2 étant identiques ou différents et représentant un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle, alcényle, alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée, dont
 5 chacun comporte de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle ou cycloalcényle comprenant de 5 à 6 atomes de carbone, un groupement phénylcoyle dans lequel le reste alcoyle à chaîne droite ou ramifiée peut comporter de 1 à 6 atomes de carbone, un reste aryle, un groupement carboxy-
 10 ou un groupement carboxyalcoyle, comportant jusqu'à 7 atomes de carbone, ou bien un dérivé fonctionnel de ces groupements, un groupement hydroxy- ou un groupement mercapto-, un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans lesquels le reste alcoyle peut contenir jusqu'à 4 atomes de
 15 carbone, un atome d'halogène tel qu'un atome de fluor ou d'iode, et plus particulièrement un atome de chlore ou de brome, un groupement nitro- ou nitroso-, un groupement alcanoyale comportant de 2 à 7 atomes de carbone, un groupement aroyle ou aralcanoyale dans lequel le reste alcanoyale
 20 peut contenir de 2 à 7 atomes de carbone.

2/ Dérivés de la pyrimidone-(4) substitués par une base, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I* ci-après, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques :



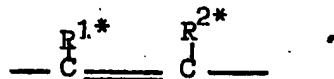
dans laquelle :

- 35 R^* représente un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comportant jusqu'à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle contenant de 5 à 6 atomes de carbone ou un atome d'hydrogène,
- A^* représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée comportant de 2 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupement éthylène ou triméthylène,
- 40 X^* représente le groupement $-N(R^4)-$ dans lequel R^4 est

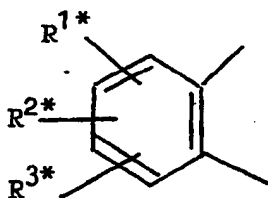
un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 4 atomes de carbone, et de préférence un atome d'hydrogène, ou bien X^* représente un atome de soufre, Y^* représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, dans la mesure où Y^* est un atome d'oxygène lorsque X^* est un atome de soufre,

Z^* représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou de chlore, un groupement alcoyle, de préférence méthyle, ou un groupement alcoxy-, comportant de 1 à 4 atomes de carbone,

W^* représente un reste vinyène :



ou un reste o-phénylène :



dans lesquels : R^{1*} , R^{2*} et R^{3*} sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou alcoxy- comportant de 1 à 6, et de préférence de 1 à 4, atomes de carbone, un groupement phényle, un groupement carboxy-, carboxyméthyle, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl ou méthoxycarbonylméthyle, un groupement carbamoyl de préférence non substitué, un groupement cyano-, un groupement hydroxy-, un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans lesquels le groupement alcoyle peut comporter de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome, un groupement alcanoyl comportant de 2 à 4 atomes de carbone, le groupement benzoyl ou le groupement benzyle.

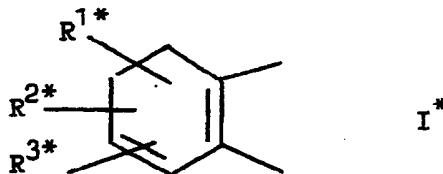
3/ Dérivés de la pyrimidone- 4) substitués par une base, de formule générale I^* selon la revendication 2, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, dans lesquels R^* , A^* , X^* , Y^* et Z^* ont la signification indiquée à la revendication 2, tandis que W^* représente un reste vinyène :



dans lequel R^1* et R^2* représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupement phényle, un groupement carboxy-, carboxyméthyle, méthoxycarbonyl-, éthoxycarbonyl- ou méthoxycarbonylméthyle, un groupement amino-,
 5 alcoylamino- ou dialcoylamino-, dans lesquels le groupement alcoyle peut comporter de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome, un groupement alcanoyl contenant de 2 à 4 atomes de carbone, le groupement benzoyl ou le groupement benzyle.

4/ Dérivés de la pyrimidone-(4) substitués par une base, de formule
 10 le générale I^* selon la revendication 2, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, dans lesquels R^* , A^* , X^* , Y^* et Z^* ont la signification indiquée à la revendication 2, tandis que W^* représente un reste o-phénylène :

15



20

dans lequel R^1* , R^2* et R^3* représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou alcoxy- comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome, ou deux de ces substituants conjointement, un groupement alcoylènedioxy- comportant de 1 à 2
 25 atomes de carbone, et le reste o-phénylène est substitué en particulier par un ou deux groupements méthyle, éthyle, méthoxy- ou éthoxy-, principalement en position 6- et/ou 7-, ou par trois groupements méthoxy-, principalement en positions 6-, 7- et 8-.

5/ La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6-méthyl-5-butyl-4 $\sqrt{3H}$ -pyrimidone.

30

6/ La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6-méthyl-4 $\sqrt{3H}$ -pyrimidone.

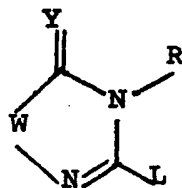
7/ la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6-amino-4 $\sqrt{3H}$ -pyrimidone.

35 8/ La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6-propyl-4 $\sqrt{3H}$ -pyrimidone.

9/La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-7-3-cyclohexyl-5-acétyl-4 $\sqrt{3H}$ -pyrimidone.

40 10/ La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{3}$ -méthyl-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-7-3-benzyl-5-éthoxycarbonyl-4 $\sqrt{3H}$ -pyrimidone.

- 11/ La 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{2}$ -éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylmercapto-6,7-diméthoxy-4 $\sqrt{3H}$ -quinazolone.
- 12/ La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-6,7-diméthoxy-4 $\sqrt{3H}$ -quinazolone.
- 5 13 / La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-7-méthyl-4 $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione.
- 14/ La 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylmercapto-6,7-diméthoxy-4 $\sqrt{3H}$ -quinazolone.
- 15/ La 2- $\sqrt{4}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-butylamino-6,7-diméthoxy-4 $\sqrt{3H}$ -quinazolone.
- 10 16/ La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-méthylènedioxy-4 $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione.
- 17/ La 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{2}$ -éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4 $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione.
- 15 18/ La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-diméthyl-4 $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione.
- 19/ La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-diméthoxy-4 $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione.
- 20/ La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6-bromo-7-méthyl-4 $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione.
- 20 21/ La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-5-butyl-6-méthyl-4 $\sqrt{3H}$ -pyrimidone.
- 22/ La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-3-éthyl-6-méthoxycarbonylméthyl-4 $\sqrt{3H}$ -pyrimidone.
- 25 23/ La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-5-chloro-6-méthyl-4 $\sqrt{3H}$ -pyrimidone.
- 24/ La 2- $\sqrt{2}$ -(1-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4 $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione.
- 25/ La 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{4}$ -fluoro-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4 $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione.
- 30 26/ Les dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base, décrits dans les exemples 1 à 8.
- 27/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base, et de leurs formes tautomères possibles, ainsi
- 35 que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale II ci-après :



II

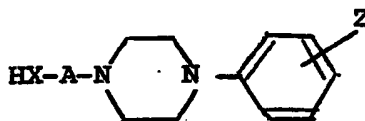
5

dans laquelle :

W, Y et R ont les mêmes significations que ci-dessus et

L représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de brome, ou bien un groupement sulfone,

10 avec un composé qui répond à la formule générale IV ci-après :



IV

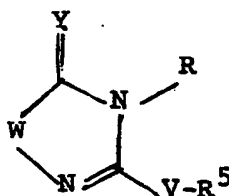
15 dans laquelle :

A, X et Z ont la même signification que ci-dessus, en utilisant les composés de formule IV de préférence sous la forme de leurs sels alcalins ou alcalino-terreux, lorsque X représente un atome de soufre.

20 28/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base, et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la Revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que, dans le cas de la

25 préparation de composés de formule générale I dans lesquels X est un groupement $-N(R^4)-$ et W, R, A, Z, Y et R^4 ont les significations susmentionnées, l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale III ci-après :

30



III

dans laquelle :

35

W, Y et R ont les mêmes significations que ci-dessus,

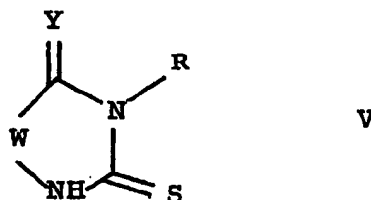
V représente le groupement $-S-$, $-SO-$ ou $-SO_2-$, et

R^5 représente un reste alcoyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupement méthyle ou éthyle, ou un groupement carboxyméthylène,

avec un composé de formule générale IV dans lequel X représente le groupement $-N(R^4)-$ et A; R^4 et Z ont les mêmes significations que ci-dessus.

29/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone -(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que, dans le cas où l'on désire préparer des composés de formule générale I dans lesquels X représente un atome de soufre et W, Y, R, A et Z ont les significations susmentionnées, l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale V ci-après :

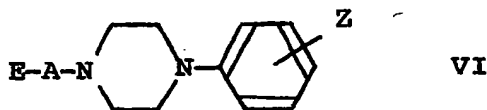
15



dans laquelle :

20 W, Y et R ont les significations précitées, avec un composé qui répond à la formule générale VI ci-après :

25



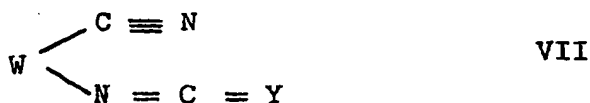
dans laquelle :

A et Z ont les significations susdites, et

E représente un groupement hydroxyle estérifié réactif.

30 30/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que, dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels Y représente un atome de soufre et X représente un groupement $-N(R^4)-$, et W, R, A, Z et R^4 ont les significations susmentionnées, l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale VII ci-après :

40



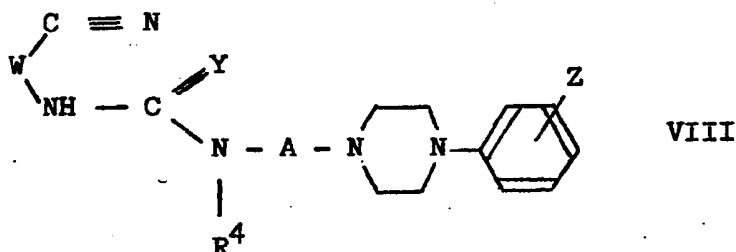
dans laquelle :

W a la même signification que ci-dessus, et

Y représente un atome de soufre,

avec un composé de formule IV dans lequel X représente un groupement $-N(R^4)-$, tandis que R^4 , A et Z ont les significations précitées.

31/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels X représente un groupement $-N(R^4)-$ et W, Y, R, A, Z et R^4 ont les significations susmentionnées, l'on traite un composé qui répond à la formule générale VIII ci-après :



dans laquelle :

W, A, R^4 et Z ont les significations susdites, et

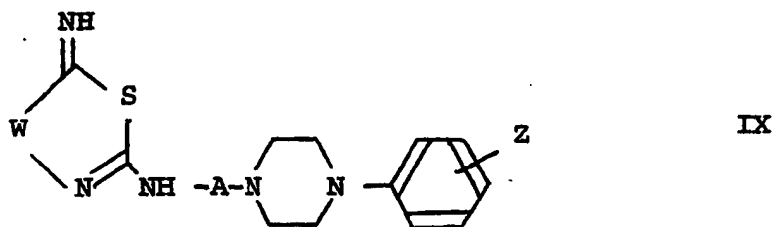
Y représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre,

R^4 étant différent d'un atome d'hydrogène lorsque Y est un atome de soufre,

par des hydroxydes alcalins.

32/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels X représente un groupement $-NH-$ et Y représente un atome de soufre, tandis que W, R, A et Z ont les significations susmentionnées, l'on transpose un composé qui répond à la formule générale IX ci-après :

5



dans laquelle :

10 W, A et Z ont les significations précitées,
en un composé de formule générale I.

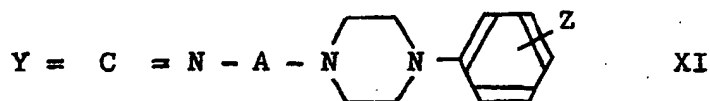
33/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels
15 dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels X représente un groupement -NH- et Y représente un atome de soufre, tandis que W, R, A et Z ont les significations susmentionnées, l'on
20 fait réagir un composé qui répond à la formule générale X ci-après :



25 dans laquelle :

W a la même signification que ci-dessus,
avec un composé qui répond à la formule générale XI ci-après :

30



dans laquelle :

Y représente un atome de soufre, et

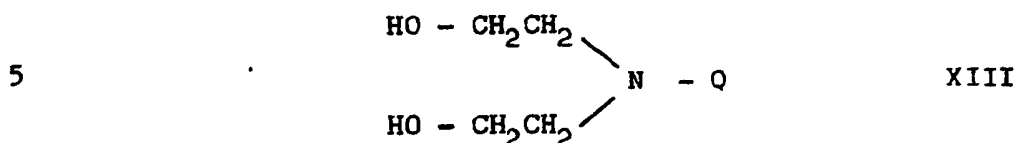
A et Z ont les mêmes significations que ci-dessus.

35 34/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir un

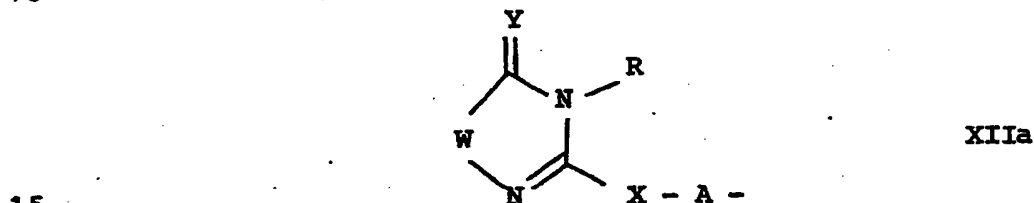
composé qui répond à la formule générale XII ci-après :



avec un composé qui répond à la formule générale XIII ci-après :



de préférence sous la forme de l'un de ses esters réactifs, l'un des symboles P ou Q représentant, dans ces formules, le groupement XIIa ci-après :

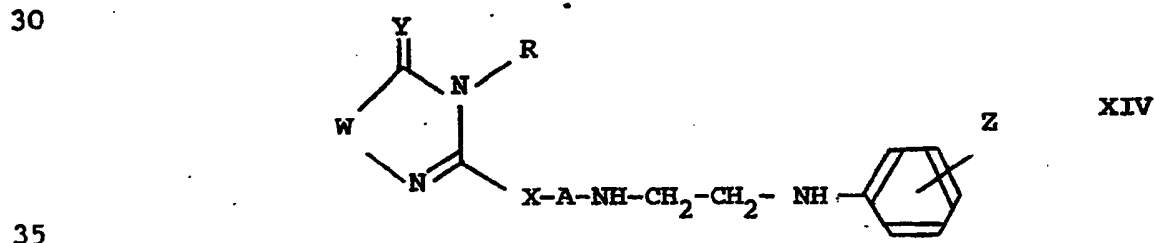


tandis que l'autre symbole représente la formule :



W, R, A, X et Z possédant, dans ces formules, les significations mentionnées plus haut.

35/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale XIV ci-après :



dans laquelle :

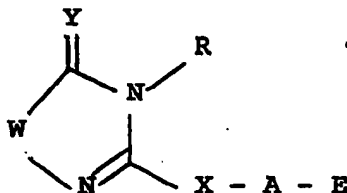
W, R, A, X, Y et Z ont les mêmes significations que ci-dessus,

avec du 1,2-dihydroxyoxéthane de formule XV ci-après :



de préférence sous la forme de l'un de ses esters réactifs.

- 36/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale XVI ci-après :



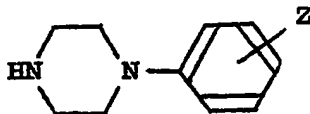
XVI

15

dans laquelle :

E représente un groupement hydroxyle estérifié réactif, de préférence un atome de chlore ou de brome, et

- 20 W, Y, R, X et A ont les mêmes significations que ci-dessus, avec un composé qui répond à la formule générale XVII ci-après :



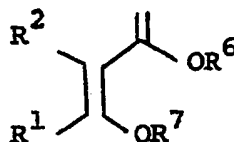
XVII

25

dans laquelle :

Z a la même signification que ci-dessus.

- 30 37/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que dans le cas de la
- 35 préparation de composés de formule générale I dans lesquels W représente le reste vinyène $-\text{C}(\text{R}^1)=\text{C}(\text{R}^2)-$ et les restes X, Y, Z, A, R, R^1 et R^2 ont les mêmes significations que ci-dessus, l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale XVIII ci-après :



XVIII

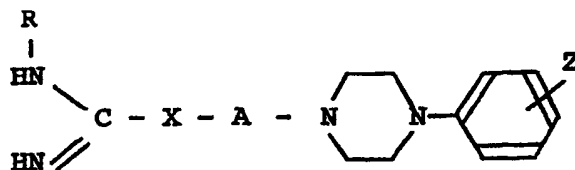
5

dans laquelle :

R^6 et R^7 représentent un groupement alcoyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupement méthyle ou éthyle, et R^7 peut également représenter un atome d'hydrogène, et

10

Y , R^1 et R^2 ont les significations mentionnées plus haut, avec un composé qui répond à la formule générale XIX ci-après :



XIX

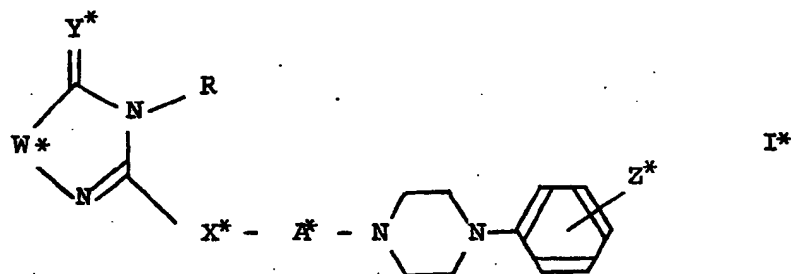
15

dans laquelle :

R , A , X et Z ont les mêmes significations que ci-dessus.

- 20 38/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on transforme, si on le désire, dans un composé obtenu selon l'une quelconque des revendications 27 à 37, un groupement thioxo- en un groupement oxo-, ou un groupement oxo- en un groupement thioxo-, et/ou dans un composé obtenu qui comporte un groupement carboxy-, cyano-, alcoxycarbonyle ou carbamoyle, l'on transforme, si on le désire, ces groupements les uns dans les autres, dans les limites de la définition qui leur a été assignée, par estérification, transestérification, hydrolyse, alcoololyse, aminolyse ou déshydratation, et/ou l'on transforme un groupement alcényle ou cycloalcényle présent en tant que substituant R , R^1 ou R^2 dans un composé obtenu, en un groupement alcoyle ou cycloalcoyle, d'une manière connue en elle-même par hydrogénation sélective, de préférence catalytique, si on le désire, et/ou, si on le désire, l'on transforme un composé libre obtenu en ses sels, ou un sel obtenu en le composé libre ou en un autre sel, en particulier en un sel
- 35
- 40 pharmacologiquement compatible.

- 39/ Procédé selon l'une des revendications 29, 34, 35 et 36, caractérisé en ce qu'un groupement hydroxy- estérifié réactif est un atome d'halogène, en particulier un atome de chlore ou de brome.
- 40/ Procédé selon la revendication 30 caractérisé en ce que l'on réalise la réaction dans un solvant organique polaire tel qu'une cétone ou un amide d'acide gras fortement polaire.
- 41/ Procédé selon la revendication 31, caractérisé en ce que l'on réalise la réaction avec un hydroxyde alcalin, en présence d'eau oxygénée.
- 42/ Procédé selon la revendication 32, caractérisé en ce que l'on réalise la transposition en présence de réactifs à action basique.
- 43/ Procédé selon la revendication 42, caractérisé en ce que l'on utilise comme réactif à action basique, l'hydroxyde de potassium ou l'hydroxyde de benzyltriméthylammonium.
- 44/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 38, caractérisé en ce que l'on transforme un composé libre obtenu ou un sel obtenu en un sel pharmacologiquement compatible.
- 45/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 44, caractérisé en ce que l'on part d'un composé que l'on peut obtenir en tant que produit intermédiaire au cours de l'un quelconque des stades du procédé, et l'on réalise les stades complémentaires du procédé, ou bien l'on interrompt le procédé à l'un quelconque de ses stades.
- 46/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 45, caractérisé en ce que l'on utilise un composé utilisé comme substance de départ dans les conditions de la réaction ou on l'utilise sous une forme tautomère et/ou sous la forme d'un dérivé réactif ou d'un sel.
- 47/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 46, caractérisé en ce que l'on prépare des dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base, qui répondent à la formule générale I* ci-après, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques :



dans laquelle :

- 5 R^* représente un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant jusqu'à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle contenant de 5 à 6 atomes de carbone, ou un atome d'hydrogène,
- A^* représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée comportant de 2 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupement éthylène ou triméthylène,
- 10 X^* représente le groupement $-N(R^{4*})-$ dans lequel R^{4*} représente un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 4 atomes de carbone, et de préférence un atome d'hydrogène, ou bien X^* représente un atome de soufre,
- 15 Y^* représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, dans la mesure où Y^* représente un atome d'oxygène lorsque X^* représente un atome de soufre,
- Z^* représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou de chlore, un groupement alcoyle, de préférence méthyle, ou un groupement alcoxy- comportant de 1 à 4 atomes de carbone,
- 20 W^* représente un reste vinylène :



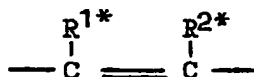
ou un reste o-phénylène :



- dans lesquels R^1 , R^2 et R^3 sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou alcoxy- comportant de 1 à 6, et de préférence de 1 à 4, atomes de carbone,
- 35 un groupement phényle, un groupement carboxy-, un groupement carboxyméthyle, un groupement méthoxycarbonyl, un groupement éthoxycarbonyl ou un groupement méthoxycarbonylméthyle, un groupement carbamoyl de préférence non substitué, un groupement cyano-, un groupement hydroxy-, un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino-, dans lesquels le groupement alcoyle peut comporter
- 40

de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome, un groupement alcanoylé comportant de 2 à 4 atomes de carbone, le groupement benzoylé ou le groupement benzyle.

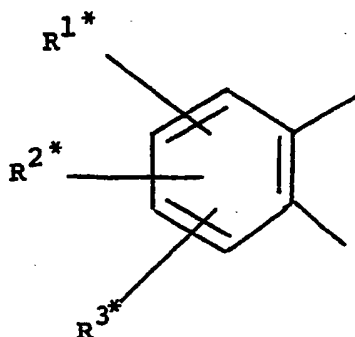
- 48/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 46, caractérisé en ce que l'on prépare des dérivés de pyrimidone-(4) de formule générale I* selon la revendication 47, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, dans lesquels R*, A*, X*, Y* et Z* ont la signification indiquée à la revendication 47 et W* représente un reste vinylique :



- 15 dans lequel :

- R¹* et R²* représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupement phényle, un groupement carboxy-, carboxyméthyle, méthoxycarbonylé, éthoxycarbonylé ou méthoxycarbonylméthyle, un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino-, dans lesquels le groupement alcoyle peut comporter de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome, un groupement alcanoylé comportant de 2 à 4 atomes de carbone, le groupement benzoylé ou le groupement benzyle.

- 49/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 46, caractérisé en ce que l'on prépare des dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base, de formule générale I* selon la revendication 47, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, dans lesquels R*, A*, X*, Y* et Z* ont la signification mentionnée à la revendication 47, et W* représente un reste o-phénylène :



5

10

dans lequel :

15

20

R^{1*}, R^{2*} et R^{3*} représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou alcoxy- comportant de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome ou deux de ces substituants conjointement, un groupement alcoylènedioxy- comportant de 1 à 2 atomes de carbone, et le reste o-phénylène est substitué en particulier par un ou deux groupements méthyle, éthyle, méthoxy- ou éthoxy-, principalement en position 6- et/ou 7-, ou par trois groupements méthoxy-, principalement en positions 6-, 7- et 8-.

25

50/ Procédé selon l'une des revendications 27 à 46, caractérisé en ce que l'on prépare :

30

la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6-méthyl-5-butyl-4/ $\sqrt{3H}$ -pyrimidone,

la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6-méthyl-4/ $\sqrt{3H}$ -pyrimidone,

la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6-amino-4/ $\sqrt{3H}$ -pyrimidone,

la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6-propyl-4/ $\sqrt{3H}$ -pyrimidone,

35

la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4-propylmercapto-7-3-cyclohexyl-5-acétyl-4/ $\sqrt{3H}$ -pyrimidone,

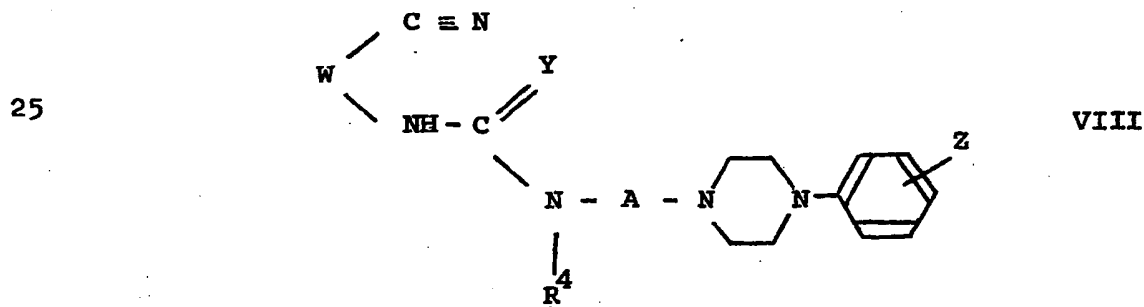
la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{3}$ -méthyl-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-7-3-benzyl-5-éthoxycarbonyl-4/ $\sqrt{3H}$ -pyrimidone,

la 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{2}$ -éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylmercapto-7-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone,

40

- 1a 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone,
1a 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -éthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino-7-7-méthyl-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione,
5 1a 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylmercapto-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone,
1a 2- $\sqrt{4}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-butylamino-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolone,
1a 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-
10 méthylènedioxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione,
1a 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{2}$ -éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione,
1a 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-diméthyl-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione,
15 1a 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione,
1a 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6-bromo-7-méthyl-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione et la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-5-butyl-6-méthyl-4/ $\sqrt{3H}$ -pyrimidone.
20 51/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 46, caractérisé en ce que l'on prépare la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-3-éthyl-6-méthoxy-carbonylméthyl-4/ $\sqrt{3H}$ -pyrimidone.
52/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 46, caractérisé en ce que l'on prépare la 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-5-chloro-6-méthyl-4/ $\sqrt{3H}$ -pyrimidone.
25 53/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 46, caractérisé en ce que l'on prépare la 2- $\sqrt{2}$ -(1-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione.
30 54/ Procédé selon l'une des revendications 27 à 46, caractérisé en ce que l'on prépare la 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{4}$ -fluoro-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4/ $\sqrt{3H}$ -quinazolinethione.
55/ Les procédés de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base, décrits dans les Exemples 1 à 8.
35 56/ Médicament caractérisé par sa teneur en un ou en plusieurs des dérivés de pyrimidone-(4) mentionnés à la revendication 1 ou en les sels pharmacologiquement compatibles de ces dérivés.
57/ Médicament caractérisé par sa teneur en un ou en plusieurs des dérivés de pyrimidone-(4) mentionnés à la revendication 2, ou en
40 les sels pharmacologiquement compatibles de ces dérivés.

- 58/ Médicament caractérisé par sa teneur en un ou en plusieurs des dérivés de pyrimidone-(4) mentionnés aux revendications 3 et 4, ou en les sels pharmacologiquement compatibles de ces dérivés.
- 59/ Médicament caractérisé par sa teneur en un ou en plusieurs des dérivés de pyrimidone-(4) mentionnés aux revendications 5 à 25, ou en les sels pharmacologiquement compatibles de ces dérivés.
- 60/ Médicaments selon l'une des revendications 56 à 59, caractérisés en ce qu'ils contiennent de 0,1% à 75% environ, et en particulier de 1% à 50% environ, d'un ou de plusieurs des composés mentionnés.
- 61/ Procédé de préparation de médicaments, caractérisé en ce que l'on utilise un ou plusieurs des dérivés de pyrimidone-(4) mentionnés à la revendication 1, ou leurs sels pharmacologiquement compatibles, en tant que constituants actifs.
- 62/ Procédé selon la revendication 61, caractérisé en ce que l'on prépare des médicaments qui contiennent de 0,1% à 75% environ, et en particulier de 1% à 50% environ, d'un ou de plusieurs des constituants actifs utilisés.
- 63/ Dérivés d'arylpipérazinylalcoylurée, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale VIII ci-après, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques :

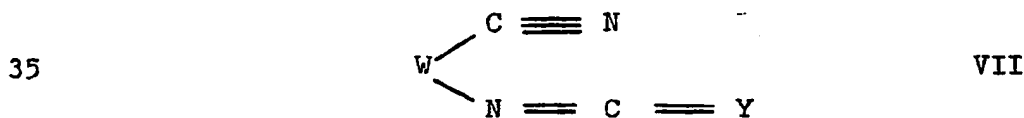


30 dans laquelle :

W représente un groupement 1,2-phénylène ou 1,2-naphtylène ou bien 2,3-naphtylène, éventuellement substitué par un ou par plusieurs restes R^1 identiques ou différents, ou par un groupement alcoylènedioxy- comportant de 1 à 2 atomes de carbone,

R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle, alcényle, alcoxy-, ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée, dont chacun comporte de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle ou cycloalcényle comportant de 5 à 6 atomes de carbone, un groupement phénylcoyle dans

- lequel le reste alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, peut contenir de 1 à 6 atomes de carbone,
 un reste aryle,
 un groupement carboxy- ou un groupement carboxyalcoyle comportant jusqu'à 7 atomes de carbone ou un dérivé fonctionnel de ces groupements,
 un groupement hydroxy- ou mercapto-,
 un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans lesquels le reste alcoyle peut contenir jusqu'à 4 atomes de carbone,
 un atome d'halogène tel qu'un atome de fluor ou d'iode, en particulier un atome de chlore ou de brome,
 un groupement nitro- ou nitroso-,
 un groupement alcanoyle comportant de 1 à 7 atomes de carbone,
 un groupement aroyle ou aralcanoyle dans lequel le reste alcanoyle peut contenir de 1 à 7 atomes de carbone,
 A représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée comportant de 1 à 6 atomes de carbone,
 Y représente un atome d'oxygène ou de soufre,
 R⁴ représente un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée comportant de 1 à 6 atomes de carbone, ou il peut également être un atome d'hydrogène lorsque Y est un atome d'oxygène, et
 Z représente un atome d'hydrogène, un ou plusieurs groupements alcoyle, alcoxy- ou alcoylmercapto-, à chaîne droite ou ramifiée dont chacun comporte de 1 à 4 atomes de carbone, des groupements trifluorométhyle ou des atomes de fluor, de chlore ou de brome.
- 64/ Procédé pour la préparation de dérivés d'arylpipérazinylalcoylurée qui répondent à la formule générale VIII selon la revendication 63, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale VII ci-après :

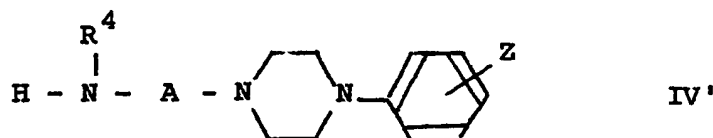


dans laquelle :

Y et W ont les significations mentionnées en liaison avec la formule VIII,

avec un composé qui répond à la formule IV' ci-après :

5



dans laquelle :

10 A et Z ont les significations mentionnées en liaison avec la formule VIII, et

R⁴ représente un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone, ou bien aussi un atome d'hydrogène lorsque Y qui est
15 présent dans la formule VII est un atome d'oxygène.

65/ Procédé pour la préparation de dérivés d'arylpipérazinylalcoylurée qui répondent à la formule générale VIII selon la revendication 63, caractérisé en ce que dans le cas de la préparation de composés de formule générale VIII dans lesquels R⁴ est un atome
20 d'hydrogène et les autres restes ont les significations précitées, on fait réagir un composé qui répond à la formule générale X ci-après :

25

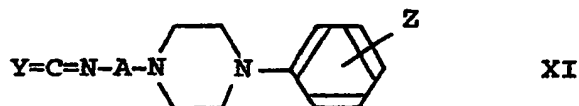


dans laquelle :

W a les mêmes significations que celles mentionnées en liaison avec la formule VIII,

avec un composé qui répond à la formule XI ci-après :

30



35 dans laquelle :

Y représente un atome d'oxygène et

A et Z ont les significations mentionnées en liaison avec la formule VIII,

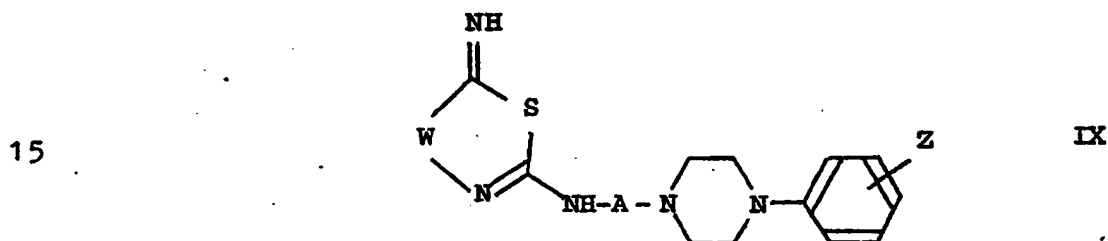
et l'on transforme, si on le désire, un composé libre obtenu en
40 ses sels, ou un sel obtenu en le composé libre ou en un autre

sel, en particulier en un sel pharmacologiquement compatible.

66/ Médicaments caractérisés par leur teneur en un ou en plusieurs des dérivés d'arylpipérazinylalcoylurée mentionnés à la revendication 63, ou en leurs sels pharmacologiquement compatibles.

5 67/ Procédé pour la préparation de médicaments, caractérisé en ce que l'on utilise un ou plusieurs des dérivés d'arylpipérazinylalcoylurée mentionnés à la revendication 63, ou les sels pharmacologiquement compatibles de ces dérivés.

68/ 1,3-thiazines substituées par une base, caractérisées en ce
10 qu'elles répondent à la formule générale IX ci-après, et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques :



dans laquelle :

A représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone,

20

Z représente un atome d'hydrogène, un ou plusieurs groupements alcoyle, alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée, dont chacun comporte de 1 à 4 atomes de carbone, des groupements trifluorométhyle ou des atomes de fluor, de chlore ou de brome,

25

W est un reste vinyène :

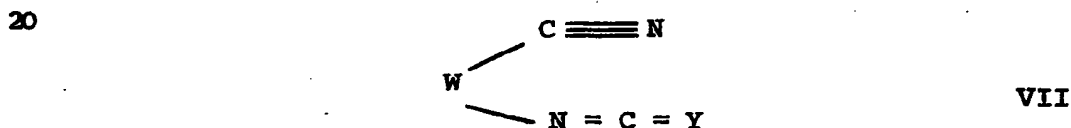


ou un groupement 1,2-phénylène ou 1,2-naphtylène ou encore 2,3-naphtylène, éventuellement substitué par un ou par plusieurs restes R¹ identiques ou différents, ou par un groupement alcoylènedioxo- comportant de 1 à 2 atomes de carbone, dans lesquels R¹ et R² sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle, alcényle, alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle ou cycloalcényle comportant de 5 à 6 atomes de carbone, un groupement phénylcoyle dans

35

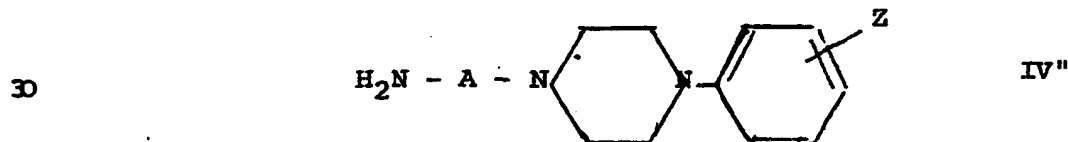
40

lequel le reste alcoyle à chaîne droite ou ramifiée peut
comporter de 1 à 6 atomes de carbone,
un reste aryle, un groupement carboxy- ou un groupement
carboxyalcoyle comportant jusqu'à 7 atomes de carbone,
5 ou un dérivé fonctionnel de ces groupements,
un groupement hydroxy- ou mercapto-, un groupement amino-,
alcoylamino- ou dialcoylamino-, dans lesquels le reste
alcoyle peut comporter jusqu'à 4 atomes de carbone,
un atome d'halogène, tel qu'un atome de fluor ou d'iode,
10 et plus particulièrement un atome de chlore ou de brome,
un groupement nitro- ou nitroso-,
un groupement alcanoyle comportant de 1 à 7 atomes de car-
bone, un groupement aroyle ou aralcanoyle dans lequel le
reste alcanoyle peut comporter de 1 à 7 atomes de carbone,
15 69/ Procédé de préparation de 1,3-thiazines substituées par une
base qui répondent à la formule générale IX selon la Revendica-
tion 68, et de leurs sels avec des acides minéraux et organiques,
caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé qui répond à
la formule générale VII ci-après :



dans laquelle :

25 Y et W ont les significations mentionnées en liaison avec
la formule IX,
avec un composé qui répond à la formule IV" ci-après :



dans laquelle :

A et Z ont les significations mentionnées en liaison avec
la formule IX,

35 et l'on transforme, si on le désire, un composé libre obtenu en
ses sels, ou un sel obtenu en le composé libre ou en un autre sel,
en particulier en un sel pharmacologiquement compatible.

70/ Médicaments caractérisés par leur teneur en une ou en plu-
40 sieurs des 1,3-thiazines substituées par une base, mentionnées

à la revendication 68, ou en leurs sels pharmacologiquement compatibles.

71/ Procédé de préparation de médicaments, caractérisé en ce que l'on utilise une ou plusieurs des 1,3-thiazines substituées par une base, mentionnées à la revendication 68, ou leurs sels pharmacologiquement compatibles.

BLANK PAGE

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

BLANK PAGE